

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

*Pr*ACT DICLO-MISO

Comprimés de diclofénac sodique et de misoprostol entérosolubles

diclofénac 50 mg/misoprostol 200 µg
et
diclofénac 75 mg/misoprostol 200 µg

AINS associé à un
agent cytoprotecteur

Actavis Pharma Company
6733 Mississauga Road, Suite 400
Mississauga, ON
Canada, L5N 6J5

Date de préparation :
5 mai 2015

Numéro de contrôle de la présentation : 183998

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	6
EFFETS INDÉSIRABLES	17
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	21
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	25
SURDOSAGE.....	26
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	27
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	30
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	30
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	32
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	32
ESSAIS CLINIQUES	33
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	38
TOXICOLOGIE	39
RÉFÉRENCES	48
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	50

PrACT DICLO-MISO

diclofénac sodique et misoprostol

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et teneur	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés entérosolubles : diclofénac 50 mg/ misoprostol 200 µg et diclofénac 75 mg/ misoprostol 200 µg	Silice sublimée, amidon de maïs, crospovidone, huile de ricin hydrogénée, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, povidone K-30, hydroxyde de sodium, talc, citrate d'éthyle. La pellicule des comprimés contient les ingrédients suivants : copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle, dodécyl sulfate de sodium, polysorbate 80.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

ACT DICLO-MISO (diclofénac sodique et misoprostol) est indiqué pour :

- le soulagement des signes et symptômes de la polyarthrite rhumatoïde et de l'arthrose, à titre de traitement de courte ou de longue durée.

Dans le présent document, l'abréviation « AINS » désigne les termes « anti-inflammatoires non stéroïdiens non sélectifs » et « anti-inflammatoires non stéroïdiens du sous-groupe des inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase 2 (COX-2) », à moins d'indication contraire.

Le diclofénac, particulièrement aux doses les plus élevées, est associé à un risque accru de complications cardiovasculaires graves, comparable à celui qui est associé aux inhibiteurs de la COX-2. Chez les patients présentant des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire, (y compris une cardiopathie ischémique, une maladie vasculaire cérébrale et/ou une insuffisance cardiaque congestive des classes II à IV de la NYHA), il convient d'envisager d'abord des démarches thérapeutiques excluant la prise d'AINS, particulièrement les inhibiteurs de la COX-2 et le diclofénac (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Chez les patients présentant une vulnérabilité accrue aux effets indésirables digestifs, il convient d'envisager d'abord des stratégies de prise en charge qui excluent l'utilisation

d'AINS (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

ACT DICLO-MISO ne doit être utilisé qu'à la dose efficace la plus faible pour la durée de traitement la plus courte possible, afin de réduire au minimum le risque de complications cardiovasculaires et gastro-intestinales (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

ACT DICLO-MISO étant un AINS, il ne traite PAS la maladie et n'empêche pas sa progression.

ACT DICLO-MISO, en tant qu'AINS, ne fait que soulager les symptômes de la maladie et réduire l'inflammation, tant que le patient continue à le prendre.

Personnes âgées (> 65 ans)

Les données d'essais cliniques et de pharmacovigilance portent à croire que l'utilisation chez les personnes âgées est associée à des différences sur le plan de l'innocuité et de l'efficacité (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Enfants (< 18 ans)

L'emploi d'ACT DICLO-MISO chez les enfants est déconseillé (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

CONTRE-INDICATIONS

ACT DICLO-MISO (diclofénac sodique et misoprostol) est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- En contexte périopératoire dans les cas de pontage aortocoronarien. Bien que la combinaison du diclofénac sodique et du misoprostol n'ait pas fait l'objet d'études chez des patients ayant subi une telle intervention, l'emploi d'un AINS inhibiteur sélectif de la COX-2 étudié dans ce contexte a donné lieu à une augmentation de la fréquence de complications cardiovasculaires / thromboemboliques, d'infections profondes de la plaie chirurgicale et de complications touchant la plaie sternale.
- Chez les femmes **enceintes** ou les femmes chez qui **une grossesse n'est pas exclue**. Les femmes en âge de procréer doivent être bien renseignées sur le potentiel abortif du misoprostol ainsi que sur l'importance d'utiliser une méthode de contraception efficace (contraceptif oral ou stérilet) et de prévenir la grossesse durant le traitement (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Populations particulières – Femmes enceintes**).
- Chez les femmes qui allaitent, en raison du risque d'effets indésirables graves auquel le nourrisson est exposé.
- En présence d'une insuffisance cardiaque grave non maîtrisée.
- Lorsqu'il y a hypersensibilité connue ou présumée au diclofénac sodique, au misoprostol ou à l'un des excipients du produit.
- Chez les patients qui ont eu une crise d'asthme, d'urticaire ou d'autres réactions de type allergique après avoir pris de l'aspirine ou un autre AINS (c.-à-d. syndrome complet ou partiel d'intolérance à l'AAS – rhinosinusite, urticaire/œdème angioneurotique, polypes nasaux, asthme). Des réactions anaphylactoïdes mortelles se sont produites chez certains. En outre, les

problèmes médicaux mentionnés ci-dessus exposent les patients à un risque de réaction grave, même si la prise antérieure d'AINS n'a pas entraîné de manifestations indésirables. On doit aussi tenir compte du risque de réaction croisée entre différents AINS (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Réactions d'hypersensibilité, Réactions anaphylactoïdes**).

- Chez les patients présentant un ulcère gastrique/duodéal/gastroduodéal en poussée évolutive, une hémorragie digestive, des antécédents d'ulcération récurrente ou une maladie inflammatoire évolutive de l'appareil digestif.
- En présence d'une hémorragie vasculaire cérébrale ou de tout autre trouble hémorragique.
- En présence d'une maladie inflammatoire de l'intestin.
- En présence d'une insuffisance hépatique marquée ou d'une hépatopathie évolutive.
- Lorsque la fonction rénale est lourdement altérée ou détériorée (clairance de la créatinine < 30 mL/min ou 0,5 mL/s). La surveillance s'impose chez les sujets qui présentent une atteinte rénale de gravité moindre en raison du risque de détérioration de leur fonction rénale lorsqu'ils prennent des AINS (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonction rénale**).
- Hyperkaliémie avérée (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonction rénale – Équilibre hydro-électrolytique**).
- Chez les enfants et les adolescents (< 18 ans).
- L'emploi concomitant de diclofénac et d'autres AINS est contre-indiqué, étant donné l'absence de données étayant l'obtention d'un effet synergique bénéfique et le risque d'effets indésirables additifs (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Risque de complications cardiovasculaires : maladie cardiovasculaire (y compris cardiopathie ischémique, maladie vasculaire cérébrale et insuffisance cardiaque congestive des classes II à IV de la NYHA) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Système cardiovasculaire).

Le diclofénac est associé à une augmentation du risque de complications cardiovasculaires (p. ex., infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, épisodes thrombotiques, pouvant être mortels); ce risque est comparable à celui qui est associé aux inhibiteurs de la COX-2. Les résultats de méta-analyses d'essais cliniques avec répartition aléatoire ayant comparé plusieurs AINS portent à croire que le diclofénac, particulièrement aux doses les plus élevées, est associé à un risque accru de manifestations cardiovasculaires comparable à celui qui est associé aux inhibiteurs de la COX-2. Les résultats d'études d'observation d'envergure menées auprès de la population générale corroborent aussi ces observations. Le risque peut augmenter en fonction de la dose et de la durée d'utilisation. Les personnes souffrant d'une maladie cardiovasculaire ou présentant des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire pourraient être exposées à un risque plus élevé.

Chez les patients exposés à un risque élevé de complications cardiovasculaires, il convient d'envisager d'abord des démarches thérapeutiques EXCLUANT la prise d'AINS,

particulièrement les inhibiteurs de la COX-2 et le diclofénac. **Pour réduire au minimum le risque de manifestation cardiovasculaire indésirable, il faut prescrire la dose efficace la plus faible pour la durée de traitement la plus courte possible.**

L'emploi d'ACT DICLO-MISO n'est pas recommandé chez les patients qui sont déjà atteints d'une maladie cardiovasculaire (insuffisance cardiaque congestive des classes II à IV de la NYHA, cardiopathie ischémique, artériopathie périphérique), d'une maladie vasculaire cérébrale, d'hypertension non maîtrisée, ou qui présentent des facteurs de risque cardiovasculaire (p. ex., hypertension, hyperlipidémie, diabète et tabagisme). Ces patients ne doivent être traités par ACT DICLO-MISO qu'après une évaluation attentive de leur cas.

L'emploi d'un AINS, comme ACT DICLO-MISO, peut, par l'intermédiaire d'un mécanisme rénal, favoriser la rétention sodée d'une manière qui est fonction de la dose administrée, ce qui peut faire augmenter la tension artérielle ou exacerber une insuffisance cardiaque existante (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonction rénale – Équilibre hydro-électrolytique*).

Risque de complications digestives (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil digestif*)

Comme les autres AINS, ACT DICLO-MISO est associé à une fréquence accrue de manifestations gastro-intestinales indésirables (telles les ulcérations, les perforations et les obstructions gastroduodénales et les hémorragies gastro-intestinales).

Généralités

Les patients frêles ou affaiblis pourraient moins bien tolérer les effets indésirables de leur traitement; des précautions particulières doivent par conséquent être prises lorsqu'on traite cette population. **Pour réduire au minimum le risque d'effet indésirable, il faut prescrire la dose efficace la plus faible pour la durée de traitement la plus courte possible.** Comme c'est le cas avec les autres AINS, il faut être prudent lorsqu'on traite une personne âgée, celle-ci risquant davantage de présenter une atteinte rénale, hépatique ou cardiaque. On devrait privilégier d'autres formes de traitement que les AINS chez les patients très exposés à ce type de risque.

L'emploi concomitant de diclofénac/misoprostol et d'autres AINS, à l'exception de faibles doses d'AAS en prophylaxie cardiovasculaire, n'est PAS recommandé en raison de l'absence de toute preuve démontrant un effet bénéfique synergique et du risque d'effets indésirables additifs, y compris des ulcers du tube digestif et des hémorragies digestives (*voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Interactions médicament-médicament – Acide acétylsalicylique [AAS] et autres AINS*).

Comme c'est le cas pour d'autres anti-inflammatoires, ACT DICLO-MISO peut masquer les signes habituels d'infection, tels que la fièvre.

Cancérogénicité et mutagénicité

Voir TOXICOLOGIE.

Système cardiovasculaire

Le diclofénac est associé à une augmentation de la fréquence de complications cardiovasculaires (p. ex., infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, épisodes thrombotiques, pouvant être mortels); ce risque est comparable à celui qui est associé aux inhibiteurs de la COX-2. Les personnes souffrant d'une maladie cardiovasculaire ou présentant des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire pourraient être exposées à un risque plus élevé.

Comme les risques cardiovasculaires liés à l'emploi du diclofénac peuvent augmenter en fonction de la dose et de la durée de l'exposition, il faut prescrire la dose efficace la plus faible durant la plus courte période possible. La nécessité du soulagement symptomatique chez le patient de même que sa réponse au traitement doivent être réévaluées régulièrement.

Les patients doivent demeurer attentifs aux signes et aux symptômes de manifestations thrombotiques artérielles graves (p. ex. douleur thoracique, essoufflement, faiblesse, troubles de l'élocution), qui peuvent se manifester sans signes avant-coureurs. On doit aviser les patients de consulter immédiatement un médecin le cas échéant.

L'emploi d'un AINS, comme ACT DICLO-MISO, peut provoquer une hypertension ou aggraver une hypertension existante, ce qui peut accroître le risque de manifestations cardiovasculaires, tel que décrit ci-après. Par conséquent, une surveillance régulière de la tension artérielle s'impose. Il faut envisager l'arrêt du traitement par ACT DICLO-MISO si l'hypertension apparaît ou s'aggrave.

L'emploi d'un AINS, comme ACT DICLO-MISO, peut provoquer une rétention liquidienne et un œdème, et pourrait exacerber une insuffisance cardiaque par le jeu d'un mécanisme rénal (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonction rénale – Équilibre hydro- électrolytique*).

On doit faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit ACT DICLO-MISO à des patients présentant des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire, de maladie vasculaire cérébrale ou de néphropathie, tels que ceux qui sont mentionnés ci-après (liste NON exhaustive) :

- **hypertension**
- **dyslipidémie/hyperlipidémie**
- **diabète**
- **insuffisance cardiaque congestive (classes II à IV de la NYHA)**
- **cardiopathie ischémique**
- **artériopathie périphérique**
- **tabagisme**
- **clairance de la créatinine < 60 mL/min ou 1 mL/s**

- **infarctus aigu du myocarde, antécédents d'infarctus du myocarde et/ou angine de poitrine**
- **accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire et/ou cécité monoculaire transitoire**

S'il y a lieu, ces patients ne doivent être traités qu'après une évaluation attentive de leur cas (*voir l'encadré de la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

Système endocrinien/métabolisme

Le traitement par les AINS comporte un risque d'hyperkaliémie, surtout chez les sujets atteints d'affections telles que le diabète ou l'insuffisance rénale, chez les patients âgés ou chez ceux qui reçoivent en concomitance des bêtabloquants, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou certains diurétiques. On recommande des dosages périodiques des électrolytes sériques durant un traitement de longue durée, surtout chez les personnes exposées à un tel risque.

Corticoïdes

ACT DICLO-MISO (diclofénac sodique et misoprostol) n'est PAS un substitut des corticoïdes. Il ne permet PAS de traiter l'insuffisance corticosurrénalienne. L'arrêt brusque d'un traitement par un corticoïde peut exacerber les manifestations d'une maladie répondant à la corticothérapie. Si on doit interrompre la corticothérapie chez un patient qui suit un traitement de longue durée, on doit prendre soin d'y aller graduellement (*voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Interactions médicament-médicament – Glucocorticoïdes*).

Appareil digestif

La présence de misoprostol dans le produit peut offrir une protection contre les effets nocifs de l'autre composant, le diclofénac, sur la muqueuse.

Toutefois, des effets toxiques importants d'ordre digestif, parfois graves et occasionnellement mortels, tels que l'ulcération gastroduodénale/duodénale, l'inflammation, la perforation, l'obstruction et l'hémorragie digestives, peuvent se produire à n'importe quel moment, en présence ou en l'absence de symptômes, durant le traitement par un AINS, y compris ACT DICLO-MISO (diclofénac sodique et misoprostol). La prudence est de rigueur lorsqu'on administre un AINS, y compris ACT DICLO-MISO, à des patients ayant des antécédents de troubles gastro-intestinaux ou une affection gastro-intestinale évolutive, comme une ulcération, des saignements ou une affection inflammatoire. La plupart des cas de mortalité rapportés spontanément à la suite de réactions digestives sont survenus chez des sujets âgés ou affaiblis, de sorte que le traitement de cette population par des AINS mérite une attention toute particulière. **Pour réduire au minimum le risque de réaction digestive grave, on recommande de prescrire la dose efficace la plus faible pour la durée de traitement la plus courte possible.** On devrait privilégier d'autres formes de traitement que les AINS chez les patients très exposés à ce type de risque (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Populations particulières – Personnes âgées*).

Des troubles digestifs bénins, comme la dyspepsie, sont courants et peuvent également se manifester en tout temps. Le médecin doit donc être vigilant à l'égard des ulcérations et des

saignements chez les patients traités par des AINS, même en l'absence d'antécédents de symptômes digestifs.

On recommande d'informer les patients des signes et des symptômes d'une réaction toxique digestive grave et de leur indiquer de cesser la prise d'ACT DICLO-MISO et de consulter immédiatement un médecin s'ils en observent l'apparition. Puisqu'une ulcération ou une hémorragie gastro-intestinales graves peuvent se produire en l'absence de symptômes avant-coureurs, le médecin doit effectuer le suivi du traitement de longue durée en réalisant le dosage périodique de l'hémoglobine et en surveillant avec vigilance les signes et symptômes d'ulcération et d'hémorragie.

La pertinence d'une surveillance périodique par des épreuves de laboratoire n'a PAS été démontrée, pas plus qu'elle n'a fait l'objet d'une évaluation appropriée. La plupart des patients qui éprouvent une manifestation grave touchant le tube digestif supérieur au cours du traitement par un AINS ne présentent pas de symptômes. On a établi qu'environ 1 % des patients traités durant 3 à 6 mois et environ 2 à 4 % de ceux traités durant 1 an subissent des ulcères, des hémorragies macroscopiques ou des perforations au niveau du tube digestif supérieur attribuables aux AINS. Cette tendance se maintient avec la poursuite du traitement; la probabilité de manifestation digestive grave augmente donc avec la durée du traitement. Néanmoins, le traitement de courte durée n'est pas pour autant dénué de risques.

Il faut user de prudence lorsqu'on prescrit ACT DICLO-MISO à des patients ayant des antécédents d'ulcère gastroduodéal/duodéal ou d'hémorragie digestive, car ces personnes, lorsqu'elles prennent un AINS, sont exposées à un risque d'hémorragie digestive plus de 10 fois supérieur à celui des patients qui ne présentent ni l'un ni l'autre de ces facteurs de risque. Parmi les autres facteurs de risque d'ulcération et d'hémorragie digestives, mentionnons l'infection à *Helicobacter pylori*, le vieillissement, le traitement prolongé par un AINS, une consommation excessive d'alcool, le tabagisme, l'appartenance au sexe féminin, un mauvais état de santé général et l'emploi concomitant d'un médicament appartenant à l'une des classes suivantes :

- anticoagulants (p. ex., la warfarine);
- antiplaquettaires (p. ex., l'AAS, le clopidogrel);
- corticoïdes pour administration orale (p. ex., la prednisone);
- inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (p. ex., le citalopram, la fluoxétine, la paroxétine, la sertraline).

En cas d'ulcération présumée ou confirmée, ou d'hémorragie digestive, il faut cesser immédiatement le traitement par ACT DICLO-MISO, entreprendre un traitement approprié et mettre le patient sous étroite surveillance. Jusqu'à présent, aucune étude n'a permis de cerner un groupe quelconque de patients nullement exposés au risque d'ulcération ou d'hémorragie. Les résultats des études réalisées jusqu'à présent indiquent par ailleurs que tous les AINS peuvent avoir des effets indésirables sur le tube digestif. Bien qu'on ne dispose toujours pas de données faisant nettement état de différences relatives au risque entre les divers AINS, il est possible que de telles différences soient démontrées dans l'avenir.

Appareil génito-urinaire

Certains AINS peuvent entraîner des signes ou des symptômes urinaires persistants (douleur vésicale, dysurie, fréquence mictionnelle accrue), une hématurie ou une cystite. Ces signes et symptômes peuvent se manifester à tout moment du traitement et, dans certains cas, ils se sont aggravés avec sa poursuite. Si de telles manifestations surviennent chez un patient traité par ACT DICLO-MISO (diclofénac sodique et misoprostol), on doit, en l'absence d'une autre explication, mettre immédiatement fin au traitement et vérifier si cette mesure provoque la disparition des signes et symptômes. Cette mesure doit précéder tout examen urologique ou traitement.

Chez la femme ménopausée, le saignement vaginal peut être lié à l'administration de la combinaison du diclofénac sodique et du misoprostol. Dans pareil cas, le bilan diagnostique visera à écarter toute affection gynécologique (*voir EFFETS INDÉSIRABLES*).

Appareil circulatoire

Les AINS inhibant la biosynthèse des prostaglandines entravent à des degrés variables la fonction plaquettaire. Par conséquent, les patients chez qui un tel effet pourrait avoir des conséquences fâcheuses (p. ex., les patients qui prennent des anticoagulants, les patients hémophiles ou ceux qui présentent des troubles plaquettaires) doivent faire l'objet d'une surveillance étroite lorsqu'ils reçoivent ACT DICLO-MISO.

Anticoagulants

L'emploi concomitant d'AINS, y compris le diclofénac/misoprostol, et d'anticoagulants accroît le risque d'hémorragie (digestive ou non) et commande la prudence. Lorsqu'ACT DICLO-MISO est administré avec des anticoagulants, il faut surveiller étroitement l'effet de ces derniers (*voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES*).

Il est possible qu'une augmentation des saignements se produise en dépit de la surveillance du RIN pendant le traitement.

Effets antiplaquettaires

Les AINS inhibent l'agrégation plaquettaire et peuvent prolonger le temps de saignement chez certains patients. Contrairement à l'AAS, leur effet sur la fonction plaquettaire est quantitativement moins prononcé, de plus courte durée et réversible. Le misoprostol n'exacerbe pas les effets du diclofénac sur la fonction plaquettaire.

L'efficacité de la combinaison du diclofénac sodique et du misoprostol et des autres AINS en tant qu'agents antiplaquettaires n'ayant pas été démontrée, ces agents ne doivent PAS être substitués à l'AAS ou à d'autres agents antiplaquettaires en prophylaxie des maladies cardiovasculaires thromboemboliques. Il ne faut par conséquent PAS interrompre un traitement antiplaquettaire (p. ex., par l'AAS) en cours. Selon certaines données, l'utilisation d'un AINS avec l'AAS peut atténuer de façon marquée les effets cardioprotecteurs de l'AAS (*voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Interactions médicament-médicament – Acide acétylsalicylique [AAS] et autres AINS*).

L'administration concomitante de la combinaison du diclofénac sodique et du misoprostol et de

faibles doses d'AAS augmente le risque d'ulcération du tube digestif et de complications connexes.

Dyscrasies sanguines

Des cas d'agranulocytose et d'anémie hémolytique, parfois graves, ont été signalés chez des patients recevant du diclofénac sodique ou du diclofénac/misoprostol.

La survenue d'autres dyscrasies sanguines (telles que la neutropénie, la leucopénie, la thrombopénie et l'anémie aplasique) associées à l'emploi des AINS est rare, mais peut avoir des conséquences néfastes.

Une anémie peut parfois être observée chez les patients qui reçoivent des AINS, dont la combinaison du diclofénac sodique et du misoprostol. Cette manifestation peut être due à une rétention liquidienne, une perte de sang dans le tube digestif ou un effet sur l'érythropoïèse qui n'a pas été complètement décrit. Les patients qui reçoivent un traitement prolongé par un AINS, y compris ACT DICLO-MISO, doivent faire vérifier leur taux d'hémoglobine ou leur hématokrite s'ils présentent des signes ou des symptômes d'anémie.

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

À l'instar des autres AINS, la combinaison du diclofénac sodique et du misoprostol peut entraîner une augmentation limite des taux d'une ou de plusieurs enzymes hépatiques (ASAT, ALAT, phosphatases alcalines) chez jusqu'à 15 % des patients. Au fil du traitement, ces anomalies peuvent s'aggraver, rester pratiquement inchangées ou disparaître. Au cours d'essais cliniques d'une durée de 4 à 12 semaines, on a observé des élévations d'importance clinique des taux d'ALAT et (ou) d'ASAT (portant ces taux à plus de 3 fois la limite supérieure de la normale) chez au plus 2,5 % des patients qui recevaient le diclofénac en association avec du misoprostol ou un placebo. Dans le cadre d'un essai clinique important où des patients ont reçu du diclofénac pendant 18 mois en moyenne, on a observé des hausses des taux d'ALAT ou d'ASAT, portant ces taux à plus de 3 fois la limite supérieure de la normale chez 3,1 % des patients, et à plus de 5 fois la limite supérieure de la normale chez 1,3 % des patients. Ces hausses sont en général survenues en l'espace de 1 à 6 mois. Cependant, des manifestations hépatiques d'importance clinique entraînant des hospitalisations se sont produites à différents moments de l'étude, et pas nécessairement au début du traitement. De plus, des élévations plus marquées des transaminases ont été détectées lors d'examen de routine, avant que les patients deviennent symptomatiques (*voir **Surveillance et épreuves de laboratoire***).

Dans le cadre du programme de pharmacovigilance, des cas d'hépatotoxicité causée par le diclofénac ont été signalés durant le premier mois de traitement et, parfois, lors des deux premiers mois, mais ils peuvent survenir n'importe quand pendant le traitement. En présence de signes ou de symptômes évocateurs d'un dysfonctionnement hépatique ou d'anomalies des taux d'enzymes hépatiques pendant le traitement par la combinaison du diclofénac sodique et du misoprostol, il faut mener les examens nécessaires afin de détecter toute réaction hépatique plus grave. On a aussi signalé des réactions hépatiques graves, dont l'ictère, l'hépatite fulminante (avec et sans ictère), la nécrose hépatique et l'insuffisance hépatique, dans le cadre du programme de pharmacovigilance. Dans certains cas, ces réactions se sont soldées par la mort ou ont nécessité une greffe de foie.

On recommande aux médecins de mesurer périodiquement le taux de transaminases chez les

patients traités par la combinaison du diclofénac sodique et du misoprostol, car une hépatotoxicité peut survenir sans symptômes distinctifs. Des réactions hépatiques graves peuvent se produire n'importe quand durant le traitement par le diclofénac. Bien que de telles réactions soient rares, il faut cesser immédiatement le traitement par la combinaison du diclofénac sodique et du misoprostol dès qu'une anomalie fonctionnelle hépatique persiste ou s'aggrave, que des signes ou des symptômes cliniques évocateurs d'une hépatopathie apparaissent (p. ex., ictère), ou que des manifestations généralisées surviennent (p. ex., éosinophilie, éruption cutanée, etc.).

Pour réduire au minimum le risque d'aggravation d'une atteinte hépatique entre le dosage des transaminases, les médecins doivent informer les patients des signes et des symptômes avant-coureurs d'hépatotoxicité (nausée, fatigue, léthargie, diarrhée, prurit, ictère, sensibilité au niveau du quadrant supérieur droit et symptômes « pseudogrippaux ») et leur indiquer les mesures à prendre s'ils se manifestent. ACT DICLO-MISO est contre-indiqué dans les cas d'insuffisance hépatique marquée ou d'hépatopathie évolutive. Si l'emploi d'ACT DICLO-MISO s'impose malgré la présence d'une altération de la fonction hépatique, il faut mettre le patient sous étroite surveillance. La prudence est de mise lorsqu'on administre la combinaison du diclofénac sodique et du misoprostol à des patients atteints de porphyrie hépatique en raison de la crise qu'elle peut déclencher.

Réactions d'hypersensibilité

Réactions anaphylactoïdes

Comme c'est le cas en général avec les AINS, des réactions anaphylactoïdes se sont produites chez des patients qui n'avaient jamais été exposés à la combinaison du diclofénac sodique et du misoprostol. Selon les données obtenues depuis la mise sur le marché du produit, de rares cas de réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes et d'œdème angioneurotique ont été signalés chez des patients qui prenaient la combinaison du diclofénac sodique et du misoprostol. On ne doit pas administrer ACT DICLO-MISO aux patients qui présentent la triade provoquée par l'AAS. Ce complexe symptomatique se produit habituellement chez des patients asthmatiques qui font une rhinite, avec ou sans polyposé nasale, et qui, après avoir pris de l'AAS ou d'autres AINS, sont pris d'un bronchospasme grave pouvant être mortel (*voir CONTRE-INDICATIONS*).

Intolérance à l'AAS

ACT DICLO-MISO ne doit PAS être administré aux patients présentant un syndrome partiel ou complet d'intolérance à l'AAS (rhinosinusite, urticaire/œdème angioneurotique, polypes nasaux, asthme) chez qui l'asthme, l'anaphylaxie, l'urticaire/l'œdème angioneurotique, la rhinite ou autres signes allergiques sont précipités par l'AAS ou d'autres AINS. Des réactions anaphylactoïdes mortelles se sont produites chez certains sujets. En outre, les problèmes médicaux mentionnés ci-dessus exposent les patients à un risque de réaction grave, même si la prise antérieure d'AINS n'a pas entraîné d'effets indésirables (*voir CONTRE-INDICATIONS*).

Réaction croisée

Les patients allergiques à un AINS peuvent l'être également à n'importe quel autre.

Réactions cutanées graves : Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Peau et annexes cutanées.

Système immunitaire

Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Infection – Méningite aseptique**.

Infection

ACT DICLO-MISO, comme les autres AINS, peut masquer les signes et symptômes d'une maladie infectieuse sous-jacente.

Méningite aseptique

On a observé des cas rares de symptômes de méningite aseptique (raideur de la nuque, céphalées intenses, nausées et vomissements, fièvre ou obnubilation de la conscience) avec l'emploi de certains AINS. Les personnes atteintes de troubles auto-immuns (lupus érythémateux disséminé, collagénoses mixtes, etc.) y semblent plus particulièrement prédisposées. Par conséquent, le médecin doit surveiller l'apparition de telles complications chez ces personnes.

Système nerveux

Certains patients peuvent présenter de la somnolence, des étourdissements, une vision brouillée, des vertiges, de l'acouphène, une perte d'acuité auditive, de l'insomnie ou des symptômes de dépression durant un traitement par un AINS comme ACT DICLO-MISO. Les patients qui éprouvent ces symptômes doivent faire preuve de prudence dans la conduite d'activités exigeant de la vigilance.

Fonction visuelle

On a rapporté des cas de vision brouillée et affaiblie ainsi que de sensibilité à la lumière chez des patients traités par un AINS. En présence de tels symptômes, il faut cesser l'administration d'ACT DICLO-MISO et effectuer un examen ophtalmologique. Les patients qui reçoivent ACT DICLO-MISO durant une longue période doivent se soumettre périodiquement à un examen ophtalmologique.

Considérations périopératoires

Voir **CONTRE-INDICATIONS – Pontage aortocoronarien**.

Facultés mentales

Certains patients qui prennent du diclofénac peuvent éprouver des symptômes de dépression (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Système nerveux**).

Fonction rénale

Chez l'animal, l'administration prolongée d'AINS a donné lieu à des cas de nécrose médullaire rénale et à d'autres anomalies du rein. Chez l'humain, on a signalé des cas de néphrite interstitielle aiguë, d'hématurie, de protéinurie légère et, parfois, de syndrome néphrotique.

Une insuffisance rénale attribuable aux AINS peut survenir en présence d'une affection prérénale entraînant une réduction du volume sanguin ou du débit sanguin rénal, alors que les prostaglandines rénales exercent un rôle compensatoire dans le maintien de l'irrigation rénale et de la filtration glomérulaire (FG). Dans ce contexte, l'AINS peut entraîner une réduction de la synthèse des prostaglandines et déclencher une décompensation manifeste de la fonction rénale.

Les patients les plus exposés à ce type de néphrotoxicité sont ceux qui présentent une insuffisance rénale (FG < 60 mL/min ou 1 mL/s), une déshydratation, une insuffisance cardiaque, une cirrhose ou un dysfonctionnement hépatique, ceux qui suivent un régime hyposodé, ceux qui prennent des inhibiteurs de l'ECA, des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, de la cyclosporine ou des diurétiques, ainsi que les patients âgés. On a observé des cas d'insuffisance rénale grave ou menaçant le pronostic vital chez des patients dont la fonction rénale était normale ou altérée après un traitement de courte durée par un AINS. Même les patients à risque ayant montré qu'ils pouvaient tolérer un AINS dans des conditions stables peuvent connaître une décompensation en période de stress accru (p. ex., déshydratation provoquée par une gastroentérite). L'arrêt de la prise des AINS entraîne habituellement un retour à l'état antérieur au traitement.

Le diclofénac et ses métabolites étant éliminés principalement par les reins, il faut utiliser ACT DICLO-MISO avec une grande prudence en présence d'une altération de la fonction rénale. Dans un tel cas, il faut considérer l'administration de doses plus faibles de diclofénac et surveiller étroitement l'état du patient. On doit faire preuve de prudence quand on amorce un traitement par un AINS, tel ACT DICLO-MISO, chez un patient déshydraté. Il est conseillé de réhydrater le patient avant d'entreprendre le traitement. On doit en outre administrer la dose la plus faible possible et surveiller la fonction rénale.

Durant le traitement de longue durée, une surveillance périodique de la fonction rénale s'impose.

Néphropathie au stade avancé : Voir CONTRE-INDICATIONS.

Équilibre hydro-électrolytique

Les AINS, y compris ACT DICLO-MISO, peuvent favoriser une rétention sodée qui est fonction de la dose administrée, ce qui peut entraîner une rétention liquidienne et de l'œdème, et aboutir à une augmentation de la tension artérielle et à l'exacerbation d'une insuffisance cardiaque existante. La prudence est donc recommandée lorsqu'on prescrit ACT DICLO-MISO à des patients qui ont des antécédents d'insuffisance cardiaque, dont la fonction cardiaque est affaiblie, qui sont hypertendus ou âgés, ou encore qui sont atteints de toute autre affection prédisposant à la rétention liquidienne (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Système cardiovasculaire*).

Les AINS, y compris ACT DICLO-MISO, peuvent accroître le risque d'hyperkaliémie, particulièrement chez les patients atteints de diabète ou d'insuffisance rénale, chez les patients âgés et chez les patients qui reçoivent en concomitance des adrénolytiques, des inhibiteurs de l'ECA, des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, de la cyclosporine ou certains diurétiques.

Il convient de doser périodiquement les électrolytes au cours du traitement (*voir CONTRE-INDICATIONS*).

Appareil respiratoire

Les réactions asthmatiques à l'AAS sont peu fréquentes, mais constituent un signe très important de sensibilité à l'AAS et aux AINS. Elles sont plus fréquentes chez les patients asthmatiques qui ont des polypes nasaux.

Fonction sexuelle et reproductive

ACT DICLO-MISO, à l'instar des autres médicaments qui inhibent l'activité de la COX et la synthèse des prostaglandines, peut nuire à la fécondité et n'est donc pas recommandé chez les femmes qui essaient de tomber enceintes. Il faut donc envisager l'interruption du traitement par ACT DICLO-MISO chez les femmes ayant des difficultés à concevoir ou qui font l'objet d'évaluations de la fertilité.

Peau et annexes cutanées

Dans de rares cas, des réactions cutanées graves telles que le syndrome de Stevens-Johnson, l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, l'érythrodermie et l'érythème polymorphe ont été associées à l'utilisation de certains AINS. La fréquence de ces réactions est faible, et, dans la plupart des cas, elles ont été signalées après le lancement du produit chez des patients qui prenaient d'autres médicaments également associés à leur possible survenue. Le lien causal n'est donc PAS clair. Ces réactions peuvent menacer le pronostic vital, mais si l'agent en cause cesse d'être administré et qu'un traitement approprié est instauré, il est possible de les maîtriser. Il faut dire aux patients de cesser de prendre leur AINS et de communiquer avec leur médecin si une éruption cutanée se manifeste. Après examen, le médecin donnera les indications appropriées, notamment en ce qui concerne les autres traitements à interrompre.

ACT DICLO-MISO peut accroître la sensibilité à la lumière du soleil. Toute exposition à la lumière du soleil ou d'une lampe solaire peut causer un coup de soleil, des ampoules sur la peau, une éruption cutanée, de la rougeur, des démangeaisons ou une altération de la coloration de la peau. Il faut informer les patients qu'ils doivent cesser de prendre leur AINS et communiquer avec leur médecin si l'un ou l'autre de ces symptômes se manifeste. Après examen, le médecin donnera les indications appropriées, notamment en ce qui concerne les autres traitements à interrompre.

Populations particulières

Femmes enceintes

ACT DICLO-MISO est CONTRE-INDIQUÉ chez les femmes **enceintes** ou celles chez qui **une grossesse n'a pas été exclue**. L'administration de misoprostol à des femmes enceintes provoque des contractions utérines et est associée à des cas d'avortement, d'accouchement avant terme, d'anomalies congénitales et de mort fœtale. Le misoprostol peut en outre entraîner une tétanie et une rupture utérines s'il est administré après la huitième semaine de grossesse (*voir CONTRE-INDICATIONS et EFFETS INDÉSIRABLES – Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit*).

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut avoir des répercussions négatives sur la grossesse et sur le développement de l'embryon ou du fœtus. Les données d'études épidémiologiques semblent mettre en évidence un risque accru de fausse couche et de malformation cardiaque après l'utilisation d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au début de la grossesse.

Chez les animaux, l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines a été associée à une augmentation des pertes pré et post-implantation et de la mortalité embryo-fœtale. En outre, on a signalé une augmentation de la fréquence de diverses malformations, y compris

cardiovasculaires, chez les animaux ayant reçu un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines durant la période de l'organogénèse.

Femmes qui allaitent

Chez la mère, le misoprostol subit une biotransformation rapide en acide de misoprostol, un composé biologiquement actif qui est excrété dans le lait maternel. Le diclofénac/misoprostol est contre-indiqué chez la femme qui allaite parce que l'excrétion de l'acide du misoprostol dans le lait maternel peut entraîner des effets indésirables, comme la diarrhée, chez le nourrisson (*voir CONTRE-INDICATIONS*).

Enfants (< 18 ans)

Voir **CONTRE-INDICATIONS**.

Personnes âgées (> 65 ans)

La personne âgée de plus de 65 ans ainsi que le patient frêle ou affaibli sont les plus vulnérables à diverses manifestations indésirables liées aux AINS; la fréquence de ces manifestations augmente en fonction de la dose et de la durée du traitement. En outre, la tolérance de ces patients aux ulcérations et aux hémorragies est moins grande. En effet, la plupart des manifestations digestives mortelles touchent cette population. Le sujet âgé est également plus exposé à l'ulcération et à l'hémorragie du segment inférieur de l'œsophage (*voir* **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**). Chez ces patients, il faut considérer l'administration d'une dose initiale moins élevée que la dose recommandée habituellement, régler la posologie en fonction des besoins individuels, s'il y a lieu, et garder le patient sous étroite surveillance. Comme c'est le cas avec tout AINS, les patients âgés risquent de moins bien tolérer les manifestations indésirables de leur traitement que les patients plus jeunes.

On sait que le diclofénac est éliminé en bonne partie par les reins, ce qui fait que les patients qui présentent une atteinte rénale peuvent courir un risque plus grand de réactions toxiques. Comme la fonction rénale tend à diminuer chez les sujets âgés, il faut déterminer la dose avec soin. Il peut aussi être utile de surveiller la fonction rénale. (*voir* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonction rénale**).

Surveillance et épreuves de laboratoire

Système cardiovasculaire (hypertension) : Il faut surveiller la tension artérielle de façon régulière pendant le traitement par ACT DICLO-MISO.

Fonction hématologique : On doit vérifier l'hémoglobininémie, l'hématocrite ainsi que la numération des globules rouges, des globules blancs et des plaquettes des patients qui suivent un traitement de longue durée par un AINS, y compris ACT DICLO-MISO, au moindre signe ou symptôme d'anémie, de perte sanguine et de dyscrasie sanguine.

L'administration concomitante d'ACT DICLO-MISO et de warfarine exige une surveillance étroite du rapport international normalisé (RIN).

Fonction hépatique : Il faut évaluer la fonction hépatique (p. ex., taux sérique de transaminases et

de bilirubine) dans les 4 à 8 semaines suivant le début du traitement, puis la surveiller régulièrement durant le traitement par ACT DICLO-MISO. En présence de signes ou de symptômes de dysfonctionnement hépatique ou d'anomalies des taux d'enzymes hépatiques, il faut entreprendre un suivi étroit de la fonction hépatique (p. ex., taux sérique de transaminases et de bilirubine) afin de dépister toute réaction hépatique plus grave qui pourrait survenir durant le traitement par ACT DICLO-MISO. Si une anomalie persiste ou s'aggrave, il faut cesser le traitement par ACT DICLO-MISO.

Fonction visuelle : Les patients qui reçoivent un traitement prolongé par ACT DICLO-MISO doivent se soumettre à un examen ophtalmologique périodique; c'est aussi le cas si leur vue devient brouillée ou s'ils constatent une baisse de leur acuité visuelle.

Fonction rénale : On doit exercer une surveillance de la fonction rénale des patients à risque élevé tels que les personnes âgées, les personnes souffrant d'une néphropathie au stade avancé, d'une maladie cardiovasculaire ou de diabète, et les personnes prenant des diurétiques ou des inhibiteurs de l'ECA en concomitance (*voir CONTRE-INDICATIONS*). Si une anomalie persiste ou s'aggrave, il faut cesser le traitement par ACT DICLO-MISO.

Il faut procéder au dosage périodique des électrolytes, dont le potassium sérique, particulièrement chez les patients atteints de diabète ou d'insuffisance rénale, chez les patients âgés et chez les patients qui reçoivent en concomitance des adrénolytiques, des inhibiteurs de l'ECA, des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, de la cyclosporine ou certains diurétiques.

Parmi les anomalies touchant les paramètres biologiques, mentionnons l'augmentation des taux de phosphatases alcalines, la diminution de l'hématocrite et l'élévation du taux d'ALAT.

Si les anomalies des fonctions rénale, hépatique ou hématologique persistent ou s'aggravent, il faut effectuer un suivi étroit du patient, parce qu'elles peuvent être liées au traitement.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Les effets indésirables le plus souvent liés à l'emploi d'AINS sont ceux qui touchent l'appareil digestif, le plus grave étant l'ulcération gastroduodénale compliquée ou non d'une hémorragie. Ces effets ont entraîné la mort, surtout chez des personnes âgées.

La plupart des manifestations digestives mortelles surviennent chez les personnes âgées ou affaiblies. Les manifestations digestives indésirables peuvent survenir à tout moment au cours du traitement.

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais

cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des manifestations indésirables liées aux médicaments et pour l'estimation des taux.

Au cours des essais cliniques, 3549 patients arthritiques ont reçu la combinaison du diclofénac sodique et du misoprostol, dont 506 pendant plus de 1 an. En tout, 285 patients ont reçu la combinaison du diclofénac sodique et du misoprostol à 75 mg de diclofénac dans le cadre d'essais cliniques d'une durée maximale de 12 semaines.

Les effets indésirables suivants sont survenus à une fréquence de 1 % ou plus chez les patients qui recevaient un des schémas posologiques de la combinaison du diclofénac sodique et du misoprostol ou du diclofénac présentés ci-après :

	A50 ¹ 2 f.p.j. n = 391	A50 ¹ 3 f.p.j. n = 692	A50 ¹ 2 ou 3 f.p.j. n = 750	D50 ² 2 ou 3 f.p.j. n = 754	A75 ³ 2 f.p.j.* n = 285	D75 ⁴ 2 f.p.j.* n = 260
Organisme entier						
Symptômes pseudo-grippaux	1,0	0,6	2,0	1,5	1,1	2,3
Douleur	0,5	1,0	0,7	0,8	4,2	1,9
Dorsalgie	0,8	0,6	1,2	1,1	3,2	3,5
Douleurs thoraciques	1,0	0,3	1,1	0,5	0,7	3,1
Fièvre	0,0	0,6	0,7	1,1	1,4	0,0
Asthénie	0,0	0,1	0,1	0,7	1,1	0,4
Myalgie	0,8	0,7	0,8	0,3	1,1	0,4
Arthralgie	0,0	0,7	0,3	0,3	2,8	3,5
Arthrose	0,0	0,1	0,3	0,0	1,4	1,2
Système cardiovasculaire						
Hypertension	0,0	0,5	0,0	0,1	1,1	2,3
Œdème	0,8	0,7	0,0	0,3	1,1	1,2
Œdème déclive	0,0	0,3	0,4	0,5	1,1	0,4
Œdème des jambes	0,0	0,1	0,0	0,1	1,1	0,8
Système nerveux central						
Céphalées	9,2	6,4	7,3	9,2	12,3	15,8
Étourdissements	2,6	2,0	3,5	5,3	3,9	4,2
Migraine	1,3	0,6	0,4	0,9	1,4	0,8
Paresthésie	0,3	0,3	0,7	0,7	1,1	0,4
Peau et annexes cutanées						
Éruption	0,8	1,4	1,5	1,1	2,1	3,5
Prurit	1,0	0,4	1,2	0,9	2,1	1,9
Ulcération cutanée	0,0	0,0	0,1	0,0	1,1	0,4
Appareil digestif						
Douleurs abdominales	19,4	19,4	23,2	19,5	24,6	24,2
Diarrhée	15,9	17,8	19,9	11,3	20,4	16,2
Dyspepsie	7,2	14,5	11,3	7,8	33,3	34,6
Nausées	10,2	10,0	11,7	6,5	14,0	9,2
Flatulence	6,1	8,7	8,0	3,1	18,2	9,2
Gastrite	2,8	2,3	3,6	6,8	7,4	13,1
Vomissements	2,6	3,3	3,1	1,3	3,9	5,4
Constipation	1,8	2,6	2,1	2,9	4,9	6,9
Éructations	2,6	0,3	2,0	0,8	2,1	0,4

	A50 ¹ 2 f.p.j. n = 391	A50 ¹ 3 f.p.j. n = 692	A50 ¹ 2 ou 3 f.p.j. n = 750	D50 ² 2 ou 3 f.p.j. n = 754	A75 ³ 2 f.p.j.* n = 285	D75 ⁴ 2 f.p.j.* n = 260
Œsophagite	0,8	1,7	1,1	0,8	3,9	1,9
Duodénite	2,3	0,9	0,9	2,3	3,5	5,0
Reflux gastro-œsophagien	0,0	1,0	0,4	1,7	1,1	1,2
Ulcère duodénal	0,0	1,2	0,1	0,4	0,7	2,7
Ulcère gastrique	0,8	0,6	0,7	1,7	3,2	6,9
Trouble dentaire	0,3	0,6	0,0	0,0	1,1	0,8
Foie						
Élévation du taux	0,5	0,6	0,1	0,7	2,5	2,3
Élévation du taux	0,5	0,4	0,0	0,5	1,1	2,3
Effets psychiatriques						
Insomnie	1,3	0,4	0,9	1,2	2,5	1,9
Somnolence	0,8	0,6	0,7	0,9	1,1	0,8
Appareil respiratoire						
Infection des voies	1,0	2,7	1,1	2,1	2,8	3,8
Pharyngite	0,5	1,9	1,1	1,9	3,5	1,5
Rhinite	0,8	2,6	0,3	0,9	3,2	4,2
Sinusite	0,0	0,9	0,1	0,1	6,0	2,7
Toux	0,3	1,2	0,4	1,2	1,8	3,5
Bronchite	0,0	0,4	0,7	1,1	2,1	1,5
Dyspnée	0,3	0,4	0,4	0,7	1,4	0,4
Appareil urogénital						
Ménorragie	0,9	0,6	1,3	0,0	0,0	0,5
Vaginite	0,0	0,9	0,0	0,0	1,0	1,1
Douleur périnéale,	0,6	0,0	0,0	0,0	1,1	0,0

¹A50 = diclofénac sodique 50 mg et misoprostol 200 µg

²D50 = diclofénac 50 mg

³A75 = diclofénac sodique 75 mg et misoprostol 200 µg

⁴D75 = diclofénac 75 mg

* Les patients devaient avoir un ulcère pour être admis à l'étude. Il s'agit donc d'une cohorte exposée à un risque très élevé.

Les douleurs abdominales et la diarrhée étaient généralement transitoires et légères à modérées. Elles se sont manifestées tôt au début du traitement et ont duré plusieurs jours. En général, ces manifestations se sont résolues spontanément, sans exiger l'interruption du traitement par la combinaison du diclofénac sodique et du misoprostol.

Effets indésirables moins fréquents survenus au cours des essais cliniques (< 1 %)

Les effets indésirables suivants ont été rapportés chez au plus 1 % des sujets recevant la combinaison du diclofénac sodique et du misoprostol. Bien qu'aucun rapport de cause à effet n'ait été établi entre la combinaison du diclofénac sodique et du misoprostol et ces effets, on ne peut cependant pas exclure l'existence d'un tel lien.

Organisme entier :	bouffées de chaleur, malaises et frissons
Système cardiovasculaire :	palpitations et syncope
Système nerveux central/ effets psychiatriques :	anorexie, anxiété, trouble de la concentration, dépression, hypoesthésie, trouble de l'élocution et vertiges
Peau et annexes cutanées :	œdème angioneurotique, éruptions érythémateuses, augmentation de la transpiration, urticaire et purpura
Appareil digestif :	sécheresse de la bouche, distension abdominale, ulcération œsophagienne, glossite, hématomèse, hoquet et méléna
Appareil reproducteur féminin :	trouble menstruel, saignement intermenstruel, dysménorrhée, leucorrhée, saignement vaginal, sensibilité mammaire et crampes utérines (chez la femme ménopausée, le saignement vaginal peut être lié à l'administration de la combinaison du diclofénac sodique et du misoprostol; dans pareil cas, le bilan diagnostique visera à écarter toute affection gynécologique)
Système hématologique :	leucopénie et thrombopénie
Foie :	trouble de la vésicule biliaire, bilirubinémie, anomalie de la fonction hépatique, élévation du taux de LDH, élévation du taux de phosphatases alcalines, hépatite
Métabolisme :	augmentation du taux d'azote uréique du sang et glycosurie
Appareil respiratoire :	hyperventilation et augmentation des expectorations
Sens :	otalgie, douleur oculaire, agueusie, perturbations gustatives, acouphène et vision anormale
Appareil urogénital :	dysurie et anomalies des urines

Anomalies dans les résultats hématologiques et biochimiques

Voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Interactions médicament-épreuves de laboratoire.**

Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

Les autres manifestations indésirables d'importance associées dans le temps à la prise de la combinaison du diclofénac sodique et du misoprostol et signalées depuis la mise sur le marché du produit à l'échelle mondiale sont énumérées ci-après. Comme ces manifestations sont déclarées volontairement au sein d'une population de taille indéterminée, il n'est pas toujours possible d'estimer la fréquence de manière fiable ou d'établir un lien de cause à effet avec l'exposition au produit.

Système immunitaire :	réactions allergiques incluant anaphylaxie et œdème angioneurotique
Appareil cardiovasculaire :	infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire, hémorragie cérébrale, hypertension, insuffisance cardiaque

Système nerveux central/effets psychiatriques :	altérations de l'humeur, cauchemars
Peau et annexes cutanées :	réactions cutanées (notamment éruption, prurit et éruption bulleuse), rares cas de réaction cutanéomuqueuse, œdème, urticaire, syndrome de Stevens-Johnson, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse
Appareil digestif :	pancréatite, stomatite, inflammation gastro-intestinale, saignements gastro-intestinaux, ulcération digestive, perforation gastro-intestinale
Appareil reproducteur féminin :	contractions utérines anormales, hémorragie utérine, rupture ou perforation utérine, rétention placentaire, embolie amniotique, avortement incomplet, accouchement avant terme, mort fœtale, anomalies congénitales, baisse de fertilité chez la femme
Système hématologique :	thrombopénie, inhibition de l'agrégation plaquettaire, anémie hémolytique, agranulocytose
Foie:	hépatite, hépatotoxicité, réactions hépatiques graves (nécrose hépatique, ictère, hépatite fulminante [avec ou sans ictère] et insuffisance hépatique) ayant causé la mort ou nécessité une greffe du foie (<i>voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonction hépatique/biliaire/pancréatique</i>)
Sens :	vision brouillée
Appareil urogénital :	insuffisance rénale, néphrite interstitielle, glomérulonéphrite, glomérulonéphrite extramembraneuse, syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimales, nécrose médullaire rénale, syndrome néphrotique, insuffisance rénale
Troubles du métabolisme et de la nutrition	rétention hydrique

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Des facteurs tels que la consommation excessive d'alcool, le tabagisme et la prise concomitante d'un AINS et d'un anticoagulant ou d'un stéroïde par voie orale ont été associés à un accroissement du risque de manifestations digestives indésirables telles que l'ulcération et l'hémorragie. Par ailleurs, lors des études menées en laboratoire, le misoprostol n'a eu aucun effet significatif sur le système d'oxydase hépatique à fonction mixte lié au cytochrome P450, ce qui signifie qu'il ne devrait pas affecter la biotransformation de la théophylline, de la warfarine, des benzodiazépines ni des autres médicaments normalement métabolisés par l'intermédiaire de ce système.

La biotransformation du diclofénac s'exerce principalement sous la médiation de l'enzyme 2C9 du cytochrome P450 dans le foie. On doit user de prudence si l'on prescrit le diclofénac à des

patients dont on soupçonne ou dont on sait par leurs antécédents qu'ils métabolisent lentement les substrats de la CYP 2C9, puisque la clairance métabolique plus lente chez ces patients risque d'augmenter anormalement la concentration du médicament dans le plasma. Il faut user de prudence lorsqu'on administre le diclofénac en concomitance avec un inhibiteur puissant de la CYP 2C9 (comme le sulfinpyrazone et le voriconazole), car il pourrait s'ensuivre une hausse importante des concentrations plasmatiques maximales de diclofénac et une augmentation de l'exposition au diclofénac attribuables à l'inhibition de la biotransformation du médicament. La prudence est de mise lorsqu'on prescrit ACT DICLO-MISO avec des médicaments reconnus comme étant hépatotoxiques (p. ex., antibiotiques et antiépileptiques).

Interactions médicament-médicament

Le misoprostol a été administré en concomitance avec des médicaments appartenant à au moins 44 classes différentes, soit plus de 150 produits. On n'a fait état d'aucune interaction médicamenteuse d'importance clinique.

Acide acétylsalicylique (AAS) et autres AINS

La prise simultanée de diclofénac et d'AAS entraîne une baisse de la biodisponibilité de chacun de ces deux médicaments. L'administration concomitante d'ACT DICLO-MISO et d'AAS est déconseillée, car l'AAS déloge le diclofénac de ses sites de liaison, causant ainsi une réduction de la concentration plasmatique, du pic plasmatique et de l'ASC du diclofénac. Le misoprostol n'influe pas sur le comportement cinétique des autres AINS comme l'ibuprofène, l'indométacine et le piroxicam. La prise concomitante d'ACT DICLO-MISO et de tout autre AINS, y compris ceux qui sont offerts en vente libre (comme l'AAS et l'ibuprofène), à des fins analgésiques ou anti-inflammatoires, n'est PAS recommandée, étant donné l'absence de données étayant l'obtention d'un effet bénéfique synergique et le risque de manifestations indésirables additives.

Par exception, l'AAS peut être administré à faible dose en protection cardiovasculaire, lorsqu'un autre AINS est employé comme analgésique ou anti-inflammatoire; il faut se souvenir que la prise concomitante de différents AINS est associée à des effets indésirables additifs.

Certains AINS (p. ex. l'ibuprofène) peuvent interférer avec les effets antiplaquettaires de l'AAS administré à faible dose, probablement en faisant concurrence à l'AAS pour l'accès au site actif de la cyclo-oxygénase-1.

Antiacides

Seuls les antiacides à base d'aluminium devraient être pris avec ACT DICLO-MISO, car les antiacides à base de magnésium peuvent accroître le risque de diarrhée (*voir EFFETS INDÉSIRABLES*). L'administration concomitante d'antiacides à base d'hydroxyde d'aluminium ou d'hydroxyde de magnésium peut ralentir l'absorption du diclofénac, sans pour autant altérer la quantité totale du médicament absorbée. La prise de fortes doses d'antiacides réduit la disponibilité globale de l'acide de misoprostol.

Anticoagulants

Les résultats de nombreuses études montrent que l'emploi concomitant d'AINS et d'anticoagulants accroît le risque d'effets digestifs indésirables tels que l'ulcération et l'hémorragie. Durant les études pharmacodynamiques, on n'a observé aucune potentialisation de

l'effet des anticoagulants après l'administration concomitante de ces agents et de diclofénac. Cependant, il est établi que d'autres AINS interagissent avec les anticoagulants. Bien que les travaux de recherche clinique semblent montrer que le diclofénac n'affecte pas les effets des anticoagulants, on a rapporté des cas isolés d'augmentation du risque d'hémorragie à la suite de l'administration simultanée de diclofénac et de nicoumalone. La prudence est donc recommandée ainsi que la réalisation fréquente d'analyses de laboratoire visant à vérifier si la réponse à l'anticoagulothérapie se maintient. En outre, comme les prostaglandines jouent un rôle important dans l'hémostase et que les AINS influent sur la fonction plaquettaire, il faut surveiller étroitement la prise concomitante d'ACT DICLO-MISO et de warfarine afin d'assurer qu'aucun réglage de la dose d'anticoagulant ne s'impose (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil circulatoire – Anticoagulants*).

Antihypertenseurs

Les AINS peuvent atténuer l'effet des diurétiques et d'autres antihypertenseurs, dont les inhibiteurs de l'ECA, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et les bêtabloquants. L'association d'un inhibiteur de l'ECA, d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II ou d'un diurétique avec un AINS peut accroître le risque de détérioration de la fonction rénale, d'insuffisance rénale aiguë et d'hyperkaliémie. Dans une telle situation, on doit surveiller plus étroitement la tension artérielle et la fonction rénale (y compris les électrolytes), car il peut arriver que la tension artérielle peut s'accroître de façon marquée. Les patients déshydratés et les personnes âgées dont la fonction rénale est amoindrie pourraient être particulièrement en proie à ces complications.

Antiplaquettaires (y compris l'AAS)

En raison de l'inhibition de la fonction plaquettaire, il y a risque accru d'hémorragie lorsqu'un antiplaquettaire est administré en concomitance avec un AINS, y compris ACT DICLO-MISO (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil circulatoire – Effets antiplaquettaires*).

Contraceptifs oraux

On ne dispose d'aucune donnée sur les interactions médicamenteuses entre la combinaison du diclofénac sodique et du misoprostol et les contraceptifs oraux.

Cyclosporine et tacrolimus

L'administration concomitante avec la cyclosporine fait doubler l'exposition générale au diclofénac. Il est prudent d'amorcer le traitement à la plus faible dose de diclofénac/misoprostol et de surveiller étroitement l'apparition de signes de toxicité. La prise concomitante de cyclosporine ou de tacrolimus et d'un AINS peut également accroître les effets néphrotoxiques de la cyclosporine ou du tacrolimus, en raison des effets de l'AINS sur les prostaglandines rénales. L'administration concomitante d'ACT DICLO-MISO et de cyclosporine ou de tacrolimus impose une surveillance de la fonction rénale.

Digoxine

Le diclofénac pouvant faire augmenter les concentrations plasmatiques de la digoxine, il faut surveiller ces dernières pour déceler toute intoxication par ce médicament. Un ajustement de la dose de digoxine pourrait être nécessaire pendant le traitement par ACT DICLO-MISO.

Diurétiques et antihypertenseurs

Selon les résultats des études cliniques et les données de pharmacovigilance, les AINS peuvent atténuer l'effet des diurétiques. L'emploi concomitant d'ACT DICLO-MISO et de diurétiques d'épargne potassique peut causer une augmentation de la kaliémie, d'où la nécessité de doser le potassium sérique. En présence d'hypertension artérielle essentielle, le diclofénac peut entraîner une diminution de l'effet antihypertensif de l'hydrochlorothiazide et des inhibiteurs de l'ECA. L'administration concomitante d'ACT DICLO-MISO et d'inhibiteurs de l'ECA pourrait entraîner une altération de la fonction rénale.

Glucocorticoïdes

Les résultats de certaines études ont montré que la prise simultanée d'un AINS et d'un glucocorticoïde par voie orale entraîne une augmentation du risque d'effets digestifs indésirables tels que l'ulcération et l'hémorragie, surtout chez la personne âgée de plus de 65 ans.

Hypoglycémiant oraux

Le diclofénac n'influe pas sur la biotransformation du glucose chez le sujet sain, et on n'a observé aucune potentialisation de l'effet des hypoglycémiant oraux après l'administration simultanée de ces agents et de diclofénac durant les études pharmacodynamiques. Cependant, comme il a été démontré que d'autres AINS interagissent avec les hypoglycémiant oraux, il faut administrer ACT DICLO-MISO avec prudence au patient qui reçoit de l'insuline ou un hypoglycémiant oral.

Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine

L'administration concomitante d'un AINS et d'un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine peut accroître le risque d'ulcération et d'hémorragie digestives (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil digestif*).

Lithium

L'administration concomitante de diclofénac et de lithium entraîne l'augmentation du taux plasmatique de lithium par ralentissement de l'élimination rénale du lithium. Pour parer à la toxicité éventuelle du lithium, il peut être nécessaire de régler la dose de cet agent durant le traitement par ACT DICLO-MISO.

Méthotrexate

L'administration concomitante de méthotrexate et de diclofénac peut donner lieu à une augmentation du taux plasmatique de méthotrexate, et de rares cas de néphrotoxicité mortelle ont été rapportés. Il faut donc administrer ACT DICLO-MISO avec prudence au patient qui reçoit du méthotrexate.

Phénytoïne

Lorsqu'on administre le diclofénac en concomitance avec la phénytoïne, une surveillance étroite des concentrations plasmatiques de phénytoïne est recommandée en raison du risque d'augmentation de celles-ci.

Sulfinpyrazone

L'administration concomitante de diclofénac et de sulfinpyrazone peut entraîner une hausse importante des concentrations plasmatiques maximales de diclofénac et une augmentation de l'exposition au diclofénac attribuables à l'inhibition de la biotransformation du médicament.

Voriconazole

Le voriconazole a causé des élévations de la C_{max} et de l'ASC du diclofénac (50 mg, dose unique) de 114 % et de 78 %, respectivement.

Interactions médicament-aliment

On n'a pas établi si le médicament interagissait avec certains aliments.

Interactions médicament-herbe médicinale

On n'a pas établi si le médicament interagissait avec certaines herbes médicinales.

Interactions médicament-épreuve de laboratoire

Le diclofénac allonge le temps d'agrégation plaquettaire, mais il est sans effet sur le temps de saignement, le temps de Quick et l'activité du fibrinogène plasmatique ou des facteurs V, VII, VIII, IX, X, XI et XII. On a rapporté des variations statistiquement significatives des temps de Quick et de céphaline chez des volontaires sains, mais ces variations étaient en moyenne inférieures à 1 seconde, dans les deux cas, et il est peu probable qu'elles soient importantes sur le plan clinique.

Effets du médicament sur le style de vie

Le tabagisme et la consommation d'alcool sont déconseillés pendant un traitement par ACT DICLO-MISO, car ils accroissent le risque de manifestations cardiovasculaires et le risque de manifestations digestives, respectivement. Les patients qui éprouvent des troubles visuels, des étourdissements, des vertiges, de la somnolence ou d'autres troubles du système nerveux central pendant le traitement par ACT DICLO-MISO doivent éviter de conduire un véhicule automobile ou de faire fonctionner une machine.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Personnes âgées : Il faut réduire la posologie à la plus faible dose permettant de maîtriser les symptômes et surveiller étroitement l'état du patient, en ajustant la posologie au besoin (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Populations particulières – Personnes âgées*).

Maladie cardiovasculaire ou facteurs de risque cardiovasculaire : L'emploi d'ACT DICLO-MISO (diclofénac sodique) n'est pas recommandé chez les patients qui sont déjà atteints d'une maladie cardiovasculaire (insuffisance cardiaque congestive des classes II à IV de la NYHA, cardiopathie ischémique, artériopathie périphérique), d'une maladie vasculaire cérébrale, d'hypertension non maîtrisée, ou qui présentent des facteurs de risque cardiovasculaire (p. ex., hypertension, hyperlipidémie, diabète et tabagisme). Ces patients ne doivent être traités par ACT DICLO-MISO qu'après une évaluation attentive de leur cas (*voir l'encadré de la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

Insuffisance rénale : Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale légère ou modérée, il faut envisager d'administrer la plus faible dose d'ACT DICLO-MISO et surveiller étroitement l'état du

patient (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonction rénale*). ACT DICLO-MISO est contre-indiqué dans les cas d'insuffisance rénale marquée (clairance estimée de la créatinine <30 mL/min ou 0,5 mL/s) (*voir CONTRE-INDICATIONS*).

Insuffisance hépatique : Si ACT DICLO-MISO doit être administré en présence d'insuffisance hépatique légère ou modérée, il faut surveiller étroitement l'état du patient (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonction hépatique/biliaire/pancréatique*). ACT DICLO-MISO est contre-indiqué dans les cas d'insuffisance hépatique marquée ou d'hépatopathie évolutive (*voir CONTRE-INDICATIONS*). La biotransformation du diclofénac s'exerce principalement sous la médiation de l'enzyme 2C9 du cytochrome P450 dans le foie. On doit user de prudence si l'on prescrit le diclofénac à des patients dont on soupçonne ou dont on sait par leurs antécédents qu'ils métabolisent lentement les substrats de la CYP 2C9 (*voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Aperçu*). La prudence est de mise lorsqu'on prescrit ACT DICLO-MISO avec des médicaments reconnus comme étant hépatotoxiques (p. ex., antibiotiques et antiépileptiques).

Posologie recommandée et réglage posologique

ACT DICLO-MISO ne doit être utilisé qu'à la dose efficace la plus faible chez chaque patient (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

La dose quotidienne recommandée d'ACT DICLO-MISO (diclofénac sodique et misoprostol) pour le traitement par voie orale des signes et symptômes de la polyarthrite rhumatoïde et de l'arthrose est de 100 mg, fractionnés en deux prises (50 mg 2 f.p.j.) (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Système cardiovasculaire*)

La dose quotidienne maximale recommandée est de 100 mg.

Il faut avaler les comprimés ACT DICLO-MISO en entier, **immédiatement après un repas ou avec une collation ou du lait.**

Dose oubliée

Si on oublie de prendre une dose d'ACT DICLO-MISO, il faut simplement prendre la dose suivante à l'heure habituelle, sans la doubler pour compenser la dose oubliée.

SURDOSAGE

Diclofénac sodique

Les rapports de surdosage de diclofénac recueillis à l'échelle mondiale portent sur 27 cas. Dans 10 cas, le patient n'avait pris que du diclofénac; tous les patients se sont rétablis. La plus forte dose de diclofénac, soit 2,5 g, a été prise par un homme de 20 ans qui a par la suite été frappé d'insuffisance rénale aiguë, qu'on a traité par dialyse et qui s'est rétabli en 2 jours. La deuxième plus forte dose, soit 2,35 g, a été prise par une adolescente de 17 ans, qui a présenté des vomissements et de la somnolence. Enfin, une femme, dont l'âge n'a pas été précisé, a pris une dose de 2,0 g de diclofénac, mais n'a éprouvé aucun symptôme particulier.

Il n'existe pas d'antidote spécifique du diclofénac. En cas de surdosage, on doit empêcher l'absorption de cet agent le plus vite possible en provoquant le vomissement, en réalisant un lavage gastrique ou en administrant du charbon activé.

Il faut prendre des mesures de soutien et appliquer un traitement symptomatique en cas de complications telles que la somnolence, la confusion, l'hypotonie générale, l'hypotension, l'insuffisance rénale, les convulsions, l'irritation du tube digestif et la dépression respiratoire. On peut aussi envisager le recours à des mesures visant à accélérer l'élimination du produit (diurèse forcée, hémoperfusion, dialyse), mais ces mesures peuvent être d'une utilité limitée en raison de la forte affinité du médicament pour les protéines plasmatiques et de son importante biotransformation (99 % de la dose de diclofénac et près de 90 % de l'acide de misoprostol se lient aux protéines).

Misoprostol

La dose de misoprostol toxique pour l'humain n'a pas été établie. Des doses cumulées de 1600 µg/jour ont été tolérées sans causer d'autres symptômes que des malaises digestifs.

La sédation, les tremblements, les convulsions, la dyspnée, les douleurs abdominales, la diarrhée, la fièvre, les palpitations, l'hypotension et la bradycardie sont des signes cliniques pouvant témoigner d'un surdosage. Le traitement doit viser les symptômes et comprendre des mesures de soutien.

On ignore si l'acide de misoprostol peut être éliminé par la dialyse. Le misoprostol étant métabolisé comme un acide gras, il est toutefois peu probable que la dialyse constitue un traitement approprié en cas de surdosage.

L'administration par voie orale de charbon activé peut contribuer à réduire l'absorption du diclofénac et du misoprostol.

En cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

ACT DICLO-MISO (diclofénac sodique et misoprostol) est constitué d'un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) associé à un analogue synthétique de la prostaglandine E₁ cytoprotecteur. Le diclofénac inhibe la synthèse des prostaglandines en s'opposant à l'action de la prostaglandine-synthétase. Cette inhibition pourrait expliquer en partie ses effets thérapeutiques aussi bien qu'indésirables. Il a été démontré que le misoprostol inhibe la sécrétion d'acide gastrique, tant basale que stimulée. De plus, après un traitement par le misoprostol, on a observé des augmentations de l'irrigation sanguine de la muqueuse gastrique, de la sécrétion de bicarbonate dans le duodénum et de la production de mucus gastrique. On ne sait pas si la capacité du misoprostol à prévenir les ulcères gastriques et duodénaux est due à son effet antisécrétoire, à son effet cytoprotecteur ou à ces deux facteurs à la fois.

Pharmacocinétique

Les caractéristiques pharmacocinétiques du diclofénac et du misoprostol administrés seuls sont semblables à celles observées après l'administration concomitante de ces deux agents sous forme de comprimés séparés ou de comprimés combinant le diclofénac sodique et le misoprostol. On n'a observé aucune interaction pharmacocinétique entre ces deux médicaments après l'administration de doses uniques ou multiples.

L'administration de doses répétées de diclofénac sodique et de misoprostol n'a donné lieu à aucune accumulation de diclofénac ou d'acide de misoprostol dans le plasma.

Tableau 1. Résumé des valeurs pharmacocinétiques moyennes pour la combinaison du diclofénac sodique et du misoprostol

	C_{max}		ASC		T_{max}	
	D* (µg/mL)	M* (pg/mL)	D (µg·h/mL)	M (pg·h/mL)	D (h)	M (h)
Dose unique de diclofénac sodique 50 mg plus misoprostol 200 µg, sujets masculins en bonne santé, N = 36	1,13	136	1,63 (AUC ₍₀₋₂₄₎)	238 (AUC ₍₀₋₄₎)	3,9	0,87
Dose unique de diclofénac sodique 75 mg plus misoprostol 200 µg, sujets masculins en bonne santé, N = 35	2,03	304	2,77 (AUC ₍₀₋₁₂₎)	177 (AUC ₍₀₋₄₎)	1,96	0,26

*D : diclofénac; M : acide de misoprostol

Absorption

Le diclofénac administré par voie orale est rapidement et presque entièrement absorbé. Le misoprostol administré par voie orale est également absorbé rapidement et dans une large mesure.

La biodisponibilité du diclofénac et du misoprostol consécutive à la prise d'aliments est comparable, que ces agents soient associés dans la combinaison du diclofénac sodique et du misoprostol ou pris séparément. Le T_{max} du diclofénac et du misoprostol s'allonge d'environ 50 % et 100 %, respectivement, tandis que leur C_{max} diminue d'environ 25 % et 50 %, respectivement. L'ASC du diclofénac diminue d'environ 60 %, alors qu'elle augmente d'à peu près 25 % dans le cas du misoprostol.

Distribution

Le diclofénac se lie aux protéines plasmatiques dans une proportion élevée, mais de manière réversible. Après l'administration de comprimés entérosolubles, le taux de diclofénac plasmatique varie considérablement d'un sujet à un autre et chez un même sujet, particulièrement lorsque les comprimés sont pris avec des aliments. Cependant, il existe une relation linéaire entre le taux plasmatique et la dose administrée, et le médicament ne s'accumule pas si on respecte la fréquence d'administration recommandée.

Le taux plasmatique d'acide de misoprostol varie beaucoup, mais il existe une relation linéaire entre le taux moyen et la prise de doses uniques allant de 200 à 400 µg. On n'a noté aucune accumulation au cours des études comportant l'administration de doses multiples, et l'état d'équilibre plasmatique a été atteint dans un délai de 2 jours.

Biotransformation

La biotransformation du diclofénac s'exerce principalement sous la médiation de l'enzyme 2C9 du cytochrome P450 dans le foie. Le diclofénac subit des hydroxylations et méthoxylations simples et multiples, produisant les dérivés 3'-, 4'-, 5-hydroxy, 4'-5-hydroxy et 3'-hydroxy-4'-méthoxy. Ces métabolites phénoliques sont largement inactifs et (avec la molécule mère) sont pour la plus grande partie transformés en dérivés glucuroconjugués.

Le misoprostol est rapidement métabolisé en acide de misoprostol.

Excrétion

La demi-vie du diclofénac varie entre 1 et 2 heures. De 40 % à 60 % du médicament et de ses métabolites sont éliminés dans l'urine et le reste, dans la bile.

L'acide de misoprostol est rapidement éliminé (demi-vie d'élimination d'environ 30 minutes).

Environ 70 % de la dose de misoprostol sont excrétés dans l'urine, principalement sous forme de métabolites biologiquement inactifs.

Populations particulières et états pathologiques

Personnes âgées

Le comportement cinétique et la biotransformation du diclofénac ne semblent pas affectés par l'âge.

L'ASC de l'acide de misoprostol augmente d'environ 40 % chez la personne âgée.

Métaboliseurs lents de la CYP 2C9

La biotransformation du diclofénac s'exerce principalement sous la médiation de l'enzyme 2C9 du cytochrome P450 dans le foie. On doit user de prudence si l'on prescrit le diclofénac à des patients dont on soupçonne ou dont on sait par leurs antécédents qu'ils métabolisent lentement les substrats de la CYP 2C9 (*voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Aperçu*).

Insuffisance hépatique

Le comportement cinétique et la biotransformation du diclofénac ne semblent pas affectés par la présence d'une atteinte hépatique.

Le misoprostol n'a pas d'effet sur le système d'oxydase hépatique à fonction mixte lié au cytochrome P450 chez les animaux. Lors d'une étude menée auprès de patients qui présentaient une insuffisance hépatique légère ou modérée, les valeurs moyennes pour l'ASC et la C_{max} de l'acide de misoprostol étaient environ le double des valeurs moyennes observées chez les sujets sains. Les plus fortes valeurs pour l'ASC et la C_{max} de l'acide de misoprostol ont été obtenues chez les trois patients qui montraient les valeurs les plus faibles pour la clairance de la phénazone et du vert d'indocyanine.

Insuffisance rénale

Aucune variation de la pharmacocinétique du diclofénac (50 mg administrés par voie intraveineuse) n'a été décelée lors d'études menées auprès de patients présentant une insuffisance rénale (N = 5, clairance de la créatinine : de 3 à 42 mL/min). Chez ces patients l'ASC et la vitesse d'élimination du médicament étaient comparables à celles observées chez les

personnes en bonne santé.

Par suite de l'administration de misoprostol par voie orale, on n'a pas observé de différence notable quant au comportement pharmacocinétique du médicament entre le patient atteint d'insuffisance rénale légère ou modérée et le sujet sain. Cependant, la C_{max} , l'ASC et le $t_{1/2}$ de l'acide de misoprostol ont été environ 2 fois plus élevés chez le patient anurique que chez le sujet sain.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver à température ambiante (de 15 à 30 °C). Conserver à l'abri de la chaleur et de l'humidité.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Les comprimés ACT DICLO-MISO sont entérosolubles, sont offerts en deux teneurs, soit 50 mg/200 µg et 75 mg/200 µg, et se présentent comme suit :

Les comprimés ACT DICLO-MISO 50 mg/200 µg sont blancs à blanc cassé, ronds et biconvexes; ils portent l'inscription « 0397 » d'un côté et ne portent aucune inscription de l'autre côté. Chaque comprimé est constitué d'un noyau entérosoluble contenant 50 mg de diclofénac sodique et enrobé d'une couche extérieure contenant 200 µg de misoprostol.

Les comprimés ACT DICLO-MISO 75 mg/200 µg sont blancs à blanc cassé, ronds et biconvexes; ils portent l'inscription « 0398 » d'un côté et ne portent aucune inscription de l'autre côté. Chaque comprimé est constitué d'un noyau entérosoluble contenant 75 mg de diclofénac sodique et enrobé d'une couche extérieure contenant 200 µg de misoprostol.

Composition

Comprimés ACT DICLO-MISO 50 mg/200 µg

Chaque comprimé contient 50 mg de diclofénac sodique et 200 µg de misoprostol comme ingrédients actifs et les ingrédients inactifs suivants : silice sublimée, amidon de maïs, crospovidone, huile de ricin hydrogénée, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, povidone K-30, hydroxyde de sodium, talc, citrate d'éthyle. De plus, la pellicule des comprimés contient les ingrédients suivants : copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle, dodécyl sulfate de sodium, polysorbate 80.

Comprimés ACT DICLO-MISO 75 mg/200 µg

Chaque comprimé contient 75 mg de diclofénac sodique et 200 µg de misoprostol comme ingrédients actifs, et les ingrédients inactifs suivants : silice sublimée, amidon de maïs, crospovidone, huile de ricin hydrogénée, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, povidone K-30, hydroxyde de sodium, talc, citrate d'éthyle. De plus, la pellicule des comprimés contient les ingrédients suivants : copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle, dodécyl sulfate de sodium, polysorbate 80.

Conditionnement

Les comprimés ACT DICLO-MISO 50 mg/200 µg sont offerts en flacons de polyéthylène haute densité (HDPE) de 100, 250 et 500 comprimés.

Les comprimés ACT DICLO-MISO 75 mg/200 µg sont offerts en flacons de polyéthylène haute densité (HDPE) de 100, 250 et 500 comprimés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique : diclofénac sodique

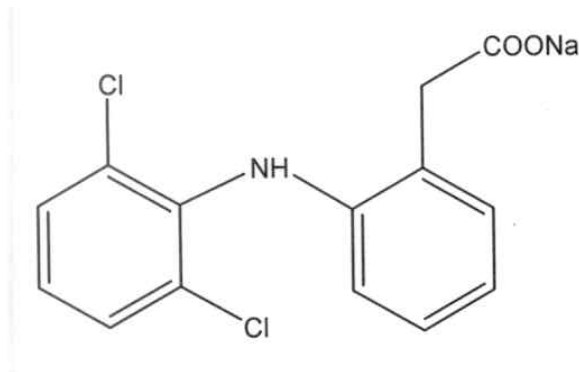
Nom propre : diclofénac sodique

Nom chimique : [o-(2,6-dichloroanilino)phényl]acétate de sodium

Formule moléculaire : $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$

Masse moléculaire : 318,13 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Le diclofénac sodique est une poudre cristalline blanche ou blanc jaunâtre. Le diclofénac sodique est assez soluble dans l'eau, librement soluble dans le méthanol, soluble dans l'éthanol à 95 %, peu soluble dans l'acétone et pratiquement insoluble dans l'éther.

Substance pharmaceutique : misoprostol

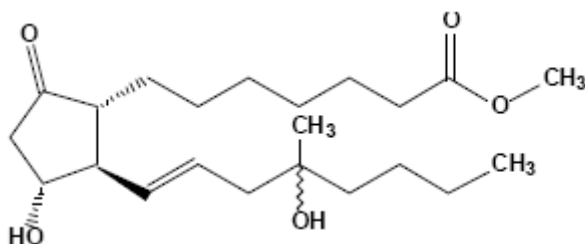
Nom propre : misoprostol

Nom chimique : rac-(11 α ,13E)-11,16-dihydroxy-16-méthyl-9-oxoprost-13-én-1-oate de méthyle

Formule moléculaire : $C_{22}H_{38}O_5$

Masse moléculaire : 382,53 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Le misoprostol est un liquide jaune pâle, transparent et visqueux. Le misoprostol est soluble dans l'eau et l'éthanol.

ESSAIS CLINIQUES

Étude comparative de biodisponibilité

Une étude à l'insu, à répartition aléatoire, à dose unique, portant sur deux traitements administrés selon deux séquences et étalés sur deux périodes avec inversion de traitement, visant à comparer la biodisponibilité des comprimés ACT DICLO-MISO (diclofénac/misoprostol) 75 mg/200 µg avec celle des comprimés Arthrotec® (diclofénac/misoprostol) 75 mg/200 µg, fabriqués par Pfizer Canada Inc. (Canada), a été menée chez 36 hommes adultes sains à jeun (étude n° 12896/10-11). Les tableaux ci-dessous résument les résultats obtenus quant à la biodisponibilité.

En plus, une étude à l'insu, à répartition aléatoire, à dose unique, portant sur deux traitements administrés selon deux séquences et étalés sur deux périodes avec inversion de traitement, visant à comparer la biodisponibilité des comprimés ACT DICLO-MISO (diclofénac/misoprostol) 75 mg/200 µg avec celle des comprimés Arthrotec® (diclofénac/misoprostol) 75 mg/200 µg, fabriqués par Pfizer Canada Inc. (Canada), a été menée chez 38 hommes adultes sains n'étant pas à jeun (étude n° 12897/10-11). Les tableaux ci-dessous résument les résultats obtenus quant à la biodisponibilité.

**Données comparatives de biodisponibilité pour les comprimés ACT DICLO-MISO
(diclofénac sodique/misoprostol) 75 mg/200 µg par rapport aux comprimés Arthrotec®
75 mg/200 µg administrés à jeun**

Diclofénac (1 x 75 mg/200 µg diclofénac sodique/misoprostol) À partir de valeurs mesurées pour le diclofénac Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	Test *	Référence †	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (ng/h/mL)	2 409,81 2 463,91 (21,76)	2 394,78 2 458,65 (22,19)	100,63	95,11 – 106,47
ASC _I (ng/h/mL)	2480,83 2 533,51 (21,18)	2 517,29 2 573,40 (20,06)	98,55	94,19 – 103,11
C _{max} (ng/mL)	1761,29 1 907,87 (38,13)	1 731,74 1 849,56 (33,69)	101,71	87,84 – 117,76
T _{max} § (h)	1,00 (0,75; 5,00)	1,00 (0,50; 10,00)		
T _½ € (h)	1,17 (28,20)	1,25 (41,18)		

* Produit testé : Comprimés de diclofénac sodique/misoprostol, 75 mg / 200 µg

† Produit de référence : Pr Arthrotec® 75. Comprimés à 75 mg/200µg; fabriqués par Pfizer Canada Inc., titulaire de licence, Kirkland (Québec) H9J 2M5 (achetés au Canada)

§ Exprimé par la médiane (valeur) seulement

€ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) seulement

Acide de misoprostol (1 x 75 mg/200 µg diclofénac sodique/misoprostol) À partir de valeurs mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	Test *	Référence †	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (pg.hr/mL)	402,37 417,62 (27,16)	414,27 433,61 (30,86)	97,13	91,72 – 102,86
ASC _I (pg.hr/mL)	415,76 431,46 (27,15)	428,17 447,41 (30,30)	97,10	91,65 – 102,87

Acide de misoprostol (1 x 75 mg/200 µg diclofénac sodique/misoprostol) À partir de valeurs mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	Test *	Référence †	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
C _{max} (pg/mL)	617,76 649,13 (32,86)	640,27 681,69 (37,23)	96,48	87,44 – 106,46
T _{max} § (h)	0,25 (0,17; 1,00)	0,25 (0,17; 1,00)		
T _{1/2} € (h)	0,65 (44,10)	0,61 (30,36)		

* Produit testé : Comprimés de diclofénac sodique/misoprostol, 75 mg / 200 µg

† Produit de référence : Pr Arthrotec® 75. Comprimés à 75 mg/200µg; fabriqués par Pfizer Canada Inc., titulaire de licence, Kirkland (Québec) H9J 2M5 (achetés au Canada)

§ Exprimé par la médiane (valeur) seulement

€ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) seulement

Étude comparative de biodisponibilité pour ACT DICLO-MISO (diclofénac sodique/misoprostol) 75 mg/200 µg par rapport aux comprimés Arthrotec® 75 mg/200 µg administrés avec nourriture

Diclofénac (1 x 75 mg/200 µg diclofénac sodique/misoprostol) À partir de valeurs mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	Test *	Référence †	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (ng/h/mL)	2 500,76 2 701,66 (35,80)	2 664,41 2 794,42 (35,23)	93,86	(85,20; 103,40)
ASC _I £ (ng/h/mL)	2 771,48 2 908,69 (30,29)	2 690,71 2 791,94 (28,71)	103,00	(97,35; 108,98)
C _{max} (ng/mL)	1 856,99 2 222,27 (59,90)	1 769,68 2 089,29 (60,55)	104,93	(86,90; 126,71)
T _{max} § (h)	3,50 (1,00; 12,00)	4,25 (1,50; 8,00)		

Diclofénac (1 x 75 mg/200 µg diclofénac sodique/misoprostol) À partir de valeurs mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	Test*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
T _{1/2} [€] (h)	1,130 (56,48)	1,123 (37,86)		

* Dose orale unique d'un comprimé de diclofénac sodique/misoprostol à 75 mg/200 µg administré en condition de jeûne

† Dose orale unique d'un comprimé Pr Arthrotec® 75 à 75 mg/200 µg administré en condition de jeûne; fabriqué par Pfizer Canada Inc., titulaire de licence, Kirkland (Québec) H9J 2M5

‡ Données sur 37 sujets

§ Pour T_{max}, la médiane (intervalle) est présentée

€ Pour T_{1/2}, la moyenne arithmétique (% CV) est présentée. Données sur 37 sujets.

Acide de misoprostol (1 x 75 mg/200 µg diclofénac sodique/misoprostol) À partir de valeurs mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	Test*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (pg.hr/mL)	407,63 429,26 (34,70)	419,73 445,15 (38,74)	97,12	(92,55; 101,91)
ASC _I [‡] (pg.hr/mL)	447,61 463,73 (34,88)	460,22 488,65 (34,71)	97,26	(91,63; 103,24)
C _{max} (pg/mL)	200,40 239,72 (79,16)	196,04 218,29 (49,53)	102,23	(90,41; 115,60)
T _{max} [§] (h)	0,33 (0,17; 4,00)	1,33 (0,17; 5,00)		
T _{1/2} [€] (h)	1,325 (62,30)	1,120 (39,71)		

* Dose orale unique d'un comprimé de diclofénac sodique/misoprostol à 75 mg/200 µg administré en condition de jeûne

† Dose orale unique d'un comprimé Pr Arthrotec® 75 à 75 mg/200 µg administré en condition de jeûne; fabriqué par Pfizer Canada Inc., titulaire de licence, Kirkland (Québec) H9J 2M5

‡ Données sur 37 sujets

§ Pour T_{max}, la médiane (intervalle) est présentée

€ Pour T_{1/2}, la moyenne arithmétique (% CV) est présentée. Données sur 37 sujets.

Essais cliniques sur l'innocuité et l'efficacité

Les résultats de méta-analyses de grande envergure révèlent que, comparativement au placebo, le diclofénac est associé à un risque accru d'accident vasculaire cérébral, de mortalité d'origine cardiovasculaire et de mortalité toutes causes confondues. Les données portent également à croire que le diclofénac, particulièrement aux doses les plus élevées (150 mg par jour), pourrait

être associé à un risque de manifestations thrombotiques cardiovasculaires plus élevé que les autres AINS.

Les résultats d'études d'observation menées auprès de vastes populations, de méta-analyses et d'analyses systématiques semblent montrer que le diclofénac est associé à une incidence accrue d'accidents thrombotiques cardiovasculaires, y compris l'infarctus du myocarde et l'accident vasculaire cérébral ischémique. Les résultats de certaines études portent à croire que le risque cardiovasculaire est lié à la dose et à la durée du traitement par le diclofénac, et qu'il est plus élevé chez les patients présentant des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire.

Dans le cadre de 2 études multicentriques, comparatives, à double insu, de 12 semaines et portant respectivement sur 346 et 339 sujets atteints de polyarthrite rhumatoïde, les évaluations globales par les patients de leur état arthritique n'ont révélé aucune différence significative entre la combinaison du diclofénac sodique et du misoprostol à 50 mg de diclofénac et une association fixe diclofénac-placebo.

Durant 2 études multicentriques, comparatives, à double insu, de 4 semaines, portant respectivement sur 455 et 361 sujets atteints d'arthrose, les évaluations globales par les patients de leur état arthritique n'ont révélé dans l'ensemble aucune différence entre la combinaison du diclofénac sodique et du misoprostol à 50 mg de diclofénac et l'association diclofénac-placebo.

Dans le cadre d'une étude multicentrique, comparative, à double insu, d'une durée de 6 semaines, portant sur 572 patients (dont 154 ont reçu du diclofénac; 152, la combinaison du diclofénac sodique et du misoprostol à 50 mg de diclofénac; 175, la combinaison du diclofénac sodique et du misoprostol à 75 mg de diclofénac; et 91, un placebo), la prise de la combinaison du diclofénac sodique et du misoprostol à 50 mg de diclofénac, 3 fois par jour, ou de la combinaison du diclofénac sodique et du misoprostol à 75 mg de diclofénac, 2 fois par jour, s'est révélée comparable à celle de l'association diclofénac-placebo pour le soulagement des signes et symptômes de l'arthrose.

Pendant une étude multicentrique comparative, à double insu, d'une durée de 12 semaines, portant sur 380 patients (dont 107 recevaient du diclofénac; 107, la combinaison du diclofénac sodique et du misoprostol à 50 mg de diclofénac; 111, la combinaison du diclofénac sodique et du misoprostol à 75 mg de diclofénac; et 55, un placebo), la prise de la combinaison du diclofénac sodique et du misoprostol à 50 mg de diclofénac, 3 fois par jour, ou de la combinaison du diclofénac sodique et du misoprostol à 75 mg de diclofénac, 2 fois par jour, s'est révélée comparable à celle de l'association diclofénac-placebo pour le soulagement des signes et symptômes de la polyarthrite rhumatoïde.

On a comparé le misoprostol à un placebo dans la prévention de manifestations digestives graves et importantes sur le plan clinique associées à la prise d'AINS. Durant une étude à double insu de 6 mois portant sur 8843 patients (dont 4404 recevaient le misoprostol et 4439, le placebo; moyenne d'âge de 68 ans) atteints de polyarthrite rhumatoïde, le traitement par le misoprostol s'est traduit par une réduction significative de 40 % à 50 % de la fréquence de complications graves telles que l'hémorragie digestive et la perforation d'un ulcère.

La combinaison du diclofénac sodique et du misoprostol est associée à une plus faible fréquence de lésions gastroduodénales que l'association diclofénac-placebo.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Le diclofénac inhibe la cyclo-oxygénase et réduit ainsi la synthèse des prostaglandines. On croit que cette inhibition sous-tend les effets anti-inflammatoires et analgésiques du diclofénac. En outre, des données incitent à penser que le diclofénac exercerait son effet analgésique par l'intermédiaire d'une élévation du taux plasmatique de bêta-endorphines. On croit également que l'inhibition de la synthèse des prostaglandines joue un rôle dans les lésions de la muqueuse gastroduodénale imputées à l'emploi du diclofénac. L'augmentation des pertes de sang dans les fèces et de la fréquence des lésions muqueuses confirmées par endoscopie a été liée à l'administration de diclofénac, tout comme la hausse des différences de potentiel gastrique transmurale (un indice d'irritation gastrique). Le diclofénac a également inhibé de façon significative l'agrégation plaquettaire provoquée par l'adénosine diphosphate, l'adrénaline et le collagène. Cependant, son effet sur l'agrégation spontanée semble varier selon l'état du patient. L'emploi du diclofénac a entraîné une hausse du taux sanguin d'urée chez des patients atteints d'arthrose, mais une diminution de la protéinurie chez des patients atteints de glomérulonéphrite membranoproliférative ou à dépôts d'IgA.

Le misoprostol favorise l'action de plusieurs des facteurs qui contribuent à préserver l'intégrité de la muqueuse gastroduodénale. Il réduit la sécrétion d'acide gastrique, tant basale que stimulée par l'histamine et par l'ingestion d'un repas. Il accroît également le débit sanguin nécessaire à l'apport de nutriments et d'oxygène à la muqueuse gastrique. L'administration de misoprostol entraîne une augmentation liée à la dose de la sécrétion de bicarbonate dans les segments proximal et distal du duodénum. Elle occasionne également l'élévation de la concentration basale du mucus ainsi que de la production et de la concentration du mucus stimulées par la pentagastrine.

L'administration concomitante de misoprostol et d'AAS n'affecte pas considérablement les effets antiplaquettaires de l'AAS employé seul. L'emploi du misoprostol entraîne une atténuation du ralentissement de la fonction rénale observé chez le patient atteint de cirrhose alcoolique et d'ascite qui reçoit de l'indométacine.

L'administration simultanée de 200 µg de misoprostol et de 50 mg de diclofénac, 3 fois par jour, à des volontaires sains n'a eu aucun effet antiplaquettaire cliniquement significatif et n'occasionnerait aucune augmentation du risque hémorragique, à part celui qui est attribuable à la prise de diclofénac seul. On n'a pas observé de différence thérapeutique significative en ce qui a trait à la durée totale du transit intestinal, à la fréquence ou à la consistance des selles après l'administration biquotidienne concomitante de 50 mg de diclofénac et de 200 µg de misoprostol ou celle de l'un ou l'autre de ces composés seul. Le misoprostol n'a pas occasionné d'exacerbation de l'insuffisance rénale chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et d'insuffisance rénale légère ou modérée qui recevaient du diclofénac dans le cadre d'un traitement antiarthritique.

TOXICOLOGIE

Toxicité d'une dose unique

Diclofénac sodique

Espèce	Voie d'administration	Valeurs min. et max. de la DL ₅₀ (mg/kg)
Souris	orale	185-541
	i.v.	92-147
Rat	orale	55-240
	i.v.	97-161
Lapin	orale	125-300
Chien	orale	> 800
Singe	orale	3200

Les principaux signes cliniques comprenaient les convulsions, les spasmes saltatoires, la baisse de l'activité, la diarrhée et des signes de maladie aiguë généralisée. La dose létale moyenne (DL₅₀) prise par voie orale était supérieure à 800 mg/kg chez le chien et s'élevait à 3200 mg/kg chez le singe. On a observé chez les chiens une anorexie transitoire, de la diarrhée et des érosions duodénales. Chez les singes, on a observé de la diarrhée, de l'anorexie, des vomissements, de la salivation et des ulcères rectaux.

Misoprostol

Espèce	Voie d'administration	Valeurs min. et max. de la DL ₅₀ (mg/kg)
Souris	orale	27-138
	intrapéritonéale	70-160
Rat	orale	81-100
	intrapéritonéale	40-62
Chien	orale	9,0*

* Valeur unique

Chez la souris et le rat, les principaux signes cliniques étaient la réduction de l'activité et la diarrhée et chez le chien, les vomissements, la diarrhée, les tremblements et la mydriase.

Diclofénac sodique/misoprostol

(250:1; diclofénac sodique/misoprostol)

Espèce	Sexe	Voie d'administration	Valeurs min. et max. de la DL ₅₀ (mg/kg)*
Souris	M	orale	110-190
	F	intrapéritonéale	140-240
Rat	M	orale	220-490
	F	intrapéritonéale	110-180

* Correspondant à la dose de diclofénac sodique

Toxicité de doses multiples

Diclofénac sodique

Études menées chez le rat avec le diclofénac sodique

On a étudié la toxicité de la combinaison du diclofénac sodique et du misoprostol chez le rat de souche Wistar ou Sprague-Dawley pendant des périodes de 4, 13, 15 et 26 semaines. Tous les rats qui avaient reçu des doses allant de 0,5 à 16 mg/kg par voie orale dans le cadre de l'étude de 4 semaines sont morts dans les 7 jours suivants. Les principales observations ont été la nécrose (ulcération de la muqueuse du tube digestif, adhérences péritonéales, hypertrophie des ganglions mésentériques et de la rate, hémorragies et hypoplasie de la moelle osseuse). Aucun animal n'est mort et aucun ulcère digestif n'est apparu pendant l'étude comportant l'ajout du produit à la moulée en doses atteignant 2 mg/kg. Durant une étude comportant l'injection sous-cutanée de doses atteignant 6 mg/kg, on n'a observé aucun effet indésirable, mais une rate est morte après avoir reçu une dose de 10 mg/kg, et 3 autres animaux ont eu des ulcères intestinaux pendant une autre étude portant sur l'injection sous-cutanée. Deux femelles qui recevaient la dose de 6 mg/kg avaient également des ulcères.

Dans le cadre des études de 15 semaines et de 90 jours comportant respectivement l'emploi de doses de 4 et 6 mg/kg, on a observé des diminutions significatives de l'hémoglobininémie, de l'hématocrite, des taux de protéines totales et d'alphaglobulines. Les taux de réticulocytes et de granulocytes neutrophiles ont augmenté de façon significative. Durant l'étude de 13 semaines, on n'a observé aucune lésion digestive, mais un rat recevant 6 mg/kg dans le cadre de l'étude de 15 semaines a fait une péritonite fibrinopurulente.

Dans le cadre d'une étude de 6 mois comportant l'administration de doses allant de 0,25 à 4 mg/kg, on n'a observé aucun effet aux doses inférieures à 1 mg/kg. À la dose de 2 mg/kg, on a relevé une augmentation du taux de granulocytes neutrophiles et une hypertrophie des ganglions mésentériques chez les rates. À la dose de 4 mg/kg, on a observé une diminution de l'hémoglobininémie, de l'hématocrite et de la numération érythrocytaire ainsi qu'une hausse de la numération leucocytaire et du taux de granulocytes neutrophiles chez les rates. Certaines femelles avaient également des ulcères intestinaux compliqués de péritonite et d'hypertrophie des ganglions mésentériques.

Dans le cadre d'une étude comportant l'ajout du produit à la moulée à raison de 0,25, 1,0 et 2,0 mg/kg pendant 98 semaines, on a cessé d'administrer la plus forte dose au bout de 59 semaines en raison de la mort de 54 % des rats et de 92 % des rates. Chez les rats qui recevaient les doses intermédiaire et élevée, on a observé une réduction de l'hémoglobininémie, de l'hématocrite et de la numération érythrocytaire ainsi qu'une neutrophilie. Chez les rates qui avaient reçu les doses de 1 et 2 mg/kg, la glycémie avait diminué et l'activité des phosphatases alcalines sériques était plus grande. À la 59^e semaine, le foie des 4 femelles qui avaient survécu à l'administration de la plus forte dose pesait environ 1,5 fois plus que celui des animaux témoins. Le poids des glandes surrénales des femelles qui avaient reçu les doses intermédiaire et élevée était significativement plus élevé.

Les altérations morphologiques liées au traitement comprenaient la splénomégalie,

l'hypertrophie des ganglions mésentériques, l'ulcération du grêle, la péritonite (principalement chez les femelles qui avaient reçu les doses de 1,0 et 2,0 mg/kg), l'atrophie adénocorticale, la prostatite et l'hyperplasie des plasmocytes des ganglions mésentériques.

Études menées chez le chien avec le diclofénac sodique

Dans le cadre d'études de 16, 30 et 90 jours, des chiens ont reçu des doses allant de 0,5 à 10 mg/kg par voie orale. La mort ou des maladies graves caractérisées par un affaiblissement et une perte pondérale ont été imputées à la prise de doses d'à peine 1,0 mg/kg. On a également observé une diminution de l'hémoglobininémie, de l'hématocrite, de la numération érythrocytaire, du taux de protéines totales et de l'albuminémie; une élévation des numérations leucocytaire et réticulocytaire et des taux d'alphaglobuline et de bêtaglobuline; ainsi qu'une hématopoïèse marquée de la rate accompagnée de splénomégalie.

Ces altérations étaient associées aux érosions et aux ulcères perforés de la muqueuse gastrique et duodénale. On n'a fait état d'aucune altération chez les animaux ayant reçu la faible dose de 0,5 mg/kg durant l'étude de 90 jours.

Études menées chez le primate avec le diclofénac sodique

Dans le cadre d'une étude de 3 mois menée chez des singes rhésus ayant reçu des doses de 5, 15 et 50 mg/kg et d'une étude de 6 mois comportant l'administration de doses de 5, 15 et 75 mg/kg, la mort n'est survenue que chez les animaux qui avaient reçu la dose de 75 mg/kg. L'emploi du produit à toutes les doses s'est traduit par de la diarrhée ou des selles molles. L'hémoglobininémie, l'hématocrite et la numération érythrocytaire ont diminué à toutes les doses, tandis que les numérations plaquettaire, leucocytaire et réticulocytaire ont augmenté. On n'a observé aucune altération macroscopique ou microscopique après l'emploi de doses atteignant 50 mg/kg. À la dose de 75 mg/kg, on a observé une élévation des taux de phosphatases alcalines et d'azote uréique du sang, une diminution de la protéinémie totale, une augmentation du poids du foie accompagnée de signes de vacuolisation et d'hypertrophie cellulaires, une vacuolisation des cellules rénales accompagnée de cylindres hyalins et de débris dans les tubules, ainsi que l'érosion ou l'ulcération du tube digestif et des hémorragies digestives.

On a mené une étude de toxicité d'une durée de 1 an chez le babouin comportant la prise orale de doses de 5, 15 et 50 mg/kg/jour. On a abandonné l'administration de la plus forte dose au 19^e jour pour donner une dose plus faible de 30 mg/kg à partir du 38^e jour. La dose moyenne a été réduite de 15 à 10 mg/kg à partir du 254^e jour. Cinq des 16 animaux qui recevaient la dose intermédiaire et 15 des 16 animaux qui recevaient la plus forte dose sont morts ou ont été sacrifiés in extremis. Les principaux signes étaient les vomissements, les frissons, la léthargie, les ulcères cutanés, les selles sanguinolentes, l'œdème facial et une forte diminution du gain pondéral. Après l'administration des doses intermédiaire et élevée, on a constaté une diminution liée à la dose de l'hémoglobininémie, de l'hématocrite et de la numération érythrocytaire, et une augmentation des numérations réticulocytaire et plaquettaire, et du taux des leucocytes neutrophiles, accompagnées d'un glissement vers la gauche de la formule leucocytaire. Les taux de globulines sériques avaient augmenté. À la plus faible dose, on a observé des ulcères peu profonds du côlon. L'emploi de la plus forte dose a entraîné des ulcères du tube digestif, dont certains étaient perforés et avaient dégénéré en péritonite. Les altérations digestives liées à

L'emploi des doses faible et intermédiaire étaient moins graves. Les animaux qu'on avait laissés se rétablir n'avaient pas de lésions gastriques ou intestinales attribuables au traitement.

Misoprostol

Études menées chez le rat avec le misoprostol

Des études de toxicité d'une durée de 2, 4, 5, 13 et 52 semaines ont comporté l'administration à des rats de doses pouvant atteindre 9000 µg/jour par voie orale. Aucun animal n'est mort à cause du traitement.

Les signes cliniques étaient la diarrhée, la salivation, la dilatation et les pertes vaginales, la diminution du gain pondéral et l'augmentation de la prise alimentaire.

Dans le cadre de l'étude de 52 semaines, aucun signe clinique anormal n'a été observé chez les rats qui avaient reçu la dose de 160 µg/kg, alors que tous les signes observés après l'administration des doses plus élevées avaient disparu à la fin de la période de récupération de 13 semaines.

Les altérations des paramètres biologiques observées en clinique comprenaient la diminution de la protéinémie totale et l'augmentation du taux sérique de fer. La protéinémie totale a diminué d'environ 7 à 11 % chez les animaux qui recevaient la dose de 9000 µg/kg durant l'essai.

L'hyperkératose de la partie aglandulaire de l'estomac et l'hyperplasie épithéliale de la muqueuse glandulaire ont été les principales altérations macroscopiques et microscopiques relevées à toutes les doses. L'hyperplasie des cellules épithéliales superficielles du côlon a été observée à la dose de 9000 µg/kg, mais elle avait disparu à la fin de la période de récupération. Les altérations morphologiques touchant l'estomac se sont traduites par l'augmentation du poids de l'estomac et du rapport entre le poids de l'estomac et le poids corporel.

L'examen au microscope électronique de la muqueuse gastrique de quelques animaux témoins et de quelques animaux qui avaient reçu la plus forte dose (9000 µg/kg) a révélé la présence d'une hyperkératose de la muqueuse aglandulaire de l'estomac des animaux traités, mais les cellules de la muqueuse et la kératine étaient normalement structurées. Chez les rats qui avaient reçu la plus forte dose, les follicules gastriques de Frey situés dans le corps de l'estomac et l'antrum pylorique étaient plus profonds.

Études menées chez le chien avec le misoprostol

Les études de toxicité ont comporté l'administration par voie orale de doses allant de 30 à 1000 µg/kg/jour à des chiens beagle pendant 2, 5, 13 et 52 semaines. Les signes cliniques les plus manifestes ont été les vomissements, la diarrhée, les selles molles et (ou) mucoïdes et l'élévation de la température rectale.

Les signes cliniques observés avaient disparu ou étaient moins graves à la fin des périodes de récupération (études de 13 et de 52 semaines).

Un animal qui recevait la dose de 300 µg/kg a été sacrifié in extremis durant la première semaine de l'étude, parce qu'il avait cessé de manger.

Durant l'étude de 52 semaines, les taux moyens de chlorure avaient augmenté de façon significative, soit d'environ 2 %, 4 % et 5 %, respectivement, chez les femelles recevant les doses de 30, 100 et 300 µg/kg. Tous les paramètres biologiques cliniques étaient normaux à la fin des périodes de récupération.

Dans le cadre de l'étude de toxicité de 52 semaines, on a radiographié les os longs au bout de 10 mois, sans observer de différence significative entre les animaux traités par le misoprostol et les animaux témoins. On n'a relevé aucun signe d'hyperostose.

L'altération macroscopique et microscopique observée uniformément était l'hyperplasie réversible des cellules épithéliales de la muqueuse gastrique. Après la période de récupération de 4 semaines comprise dans l'étude de 13 semaines, une légère hyperplasie épithéliale villositaire persistait chez les chiens qui avaient reçu 480 µg/kg/jour. On n'a observé aucune altération macroscopique dans l'estomac après la période de récupération de 3 mois prévue à l'étude de 52 semaines, mais une hyperplasie des cellules épithéliales pyloriques a été détectée chez un seul chien qui avait reçu 300 µg/kg.

Diclofénac sodique/misoprostol

Espèce	Durée	Aucun effet toxique significatif (mg/kg)*	Dose létale minimale (mg/kg)*
Rat	4 semaines	> 6	> 6
	6 mois	1	6
Chien	4 semaines	0,5	2
	6 mois	> 6	50

* Correspondant à la dose de diclofénac sodique (dose quotidienne, voie orale)

Études menées chez le rat avec l'association de diclofénac sodique et de misoprostol : Dans le cadre d'une étude de 4 semaines, des rats ont reçu par voie orale des doses de misoprostol et de diclofénac sodique s'élevant respectivement à 2, 8 et 24 µg/kg et à 0,5, 2 et 6 mg/kg. Deux autres groupes n'ont reçu que du diclofénac sodique à raison de 0,5 et 6 mg/kg. Aucun animal n'est mort, et on n'a observé aucun signe clinique ni altération macroscopique et microscopique. Le taux d'albumine sérique a diminué chez toutes les femelles traitées, peu importe la dose administrée.

Durant une étude de 6 mois, des rats ont reçu par voie orale des doses de misoprostol et de diclofénac sodique s'élevant respectivement à 4, 10 et 24 µg/kg et à 1, 2, 5 et 6 mg/kg. Trois autres groupes n'ont reçu que du diclofénac sodique à raison de 1, 2, 5 et 6 mg/kg. On a observé des altérations macroscopiques et microscopiques suivantes, surtout chez les femelles qui recevaient les plus fortes doses : ulcération jéjunale fréquemment associée à la granulation tissulaire, dilatation et (ou) épaissement jéjunale et péritonite diffuse.

La splénomégalie et l'hématopoïèse extramédullaire de la rate ont été jugées consécutives à l'ulcération. Après la période de récupération de 4 semaines, des ulcères jéjunaux étaient présents chez 2 femelles qui avaient reçu l'association de doses élevées.

Les altérations chimiques hématologiques et sériques comprenaient l'anémie, la thrombocytose, la neutrophilie, la diminution de la protéinémie et de l'albuminémie, et l'augmentation du taux de phosphatases alcalines. La plupart de ces altérations persistaient toujours à la fin de la période de récupération. On a jugé que ces altérations concordaient avec les effets ulcérogènes directs ou indirects du diclofénac sur le tube digestif.

Études menées chez le chien avec l'association de diclofénac sodique et de misoprostol

Dans le cadre d'une étude de 4 semaines, des chiens ont reçu par voie orale des doses de misoprostol et de diclofénac sodique s'élevant respectivement à 2, 4 et 8 µg/kg et à 0,5, 1 et 2 mg/kg. Deux autres groupes n'ont reçu que du diclofénac sodique, à raison de 0,5 et 2 mg/kg. Un chien qui recevait la plus forte dose de diclofénac seul et 3 autres qui recevaient la plus forte dose en association avec le misoprostol sont morts. La mortalité a été attribuée aux effets du diclofénac.

Les signes cliniques observés dans les 2 groupes qui recevaient les plus fortes doses comprenaient les selles foncées ou sanguinolentes, les selles molles, les vomissements, la réduction de l'activité et la pâleur des muqueuses. Les altérations macroscopiques et microscopiques comprenaient les ulcères du tube digestif, la péritonite, la nécrose ou l'œdème de la crête du rein, l'augmentation de l'hématopoïèse splénique, et l'atrophie thymique et prostatique. Les chiens des 2 groupes qui recevaient les plus fortes doses étaient anémiques et présentaient une neutrophilie et une diminution de la protéinémie, de l'albuminémie et de la calcémie. Dans les 2 groupes qui recevaient les plus fortes doses, le poids moyen de la rate avait augmenté, et le poids moyen du thymus avait diminué.

Le diclofénac a endommagé la crête rénale (hyperémie, œdème et nécrose) aussi souvent lorsqu'il était pris seul que lorsqu'il était pris en association avec le misoprostol. On a observé une différence significative quant à la gravité des lésions, la nécrose ayant touché 1 des 8 animaux qui recevaient l'association médicamenteuse et 3 des 8 chiens qui ne recevaient que le diclofénac.

Études menées chez le singe avec l'association de diclofénac sodique et de misoprostol

Dans le cadre d'une étude de 26 semaines, des singes cynomolgus ont reçu par voie orale des doses de misoprostol et de diclofénac sodique s'élevant respectivement à 24, 68 et 200 µg/kg et à 6, 17 et 50 mg/kg. Deux autres groupes n'ont reçu que du diclofénac sodique à raison de 6 et 50 mg/kg. Les signes cliniques (selles molles et salivation) ont été observés surtout dans les groupes qui recevaient le traitement d'association et ont été considérés comme liés à l'emploi du misoprostol.

On a observé une diminution significative du gain pondéral à partir de la 3^e semaine chez les mâles qui recevaient de fortes doses de diclofénac; cet effet avait disparu à la fin de la période de récupération. Des altérations macroscopiques et microscopiques comprenant l'hyperémie, les hémorragies et les ulcérations digestives ainsi que diverses réactions inflammatoires dans d'autres organes, y compris la péritonite, ont été observées chez des singes morts durant l'étude et des animaux des 2 groupes qui avaient reçu les plus fortes doses après leur sacrifice prévu à la

26^e semaine. Chez une guenon qui recevait le diclofénac en fortes doses, on a relevé une myocardite et une péricardite aiguës associées à une pyélonéphrite suppurative. Après 4 semaines de récupération, l'hémorragie de la muqueuse cœcale était toujours présente chez 2 mâles qui recevaient la plus forte dose de l'association médicamenteuse, et chez 1 mâle de chaque groupe recevant respectivement le diclofénac en dose faible et en dose forte.

Des altérations des paramètres biologiques ont été constatées en clinique chez les singes des 2 groupes qui recevaient les plus fortes doses, mais elles étaient généralement plus marquées chez les animaux traités par le diclofénac seulement. Ces altérations comprenaient l'anémie accompagnée d'une augmentation de la numération des réticulocytes et des neutrophiles et d'une diminution de la numération lymphocytaire, la thrombocytose, la diminution de la calcémie et de l'albuminémie; et la hausse de la globulinémie. Hormis la numération des réticulocytes dans le groupe qui recevait la plus forte dose de diclofénac, les altérations des paramètres biologiques observées en clinique avaient disparu ou s'étaient atténuées à la fin de la période de récupération.

Génotoxicité

Diclofénac sodique

D'après les résultats des épreuves suivantes, le diclofénac est dépourvu de pouvoir mutagène : test d'Ames sur *Salmonella* et microsomes, essai de mutation sur levure (*S. cerevisiae*), test de mutagénicité sur lymphome de souris hétérozygote (TK+/-), recherche d'anomalies chromosomiques dans les cellules de la moelle osseuse du hamster chinois, test d'aberration chromosomique et essai de dominance létale.

Misoprostol

Le pouvoir mutagène et cancérigène du misoprostol a été évalué dans le cadre de 5 essais in vitro : test d'Ames sur *Salmonella* et microsomes, test de mutagénicité sur lymphome de souris hétérozygote (TK+/-), échange de chromatides sœurs, essai de conversion sur levures et essai de transformation sur cellules C₃H/10T1/2. Tous les tests ont donné des résultats négatifs. Les résultats des tests d'Ames portant sur les produits de dégradation du misoprostol (SC-29636, SC-32759, SC-33188) étaient également négatifs.

Diclofénac sodique/misoprostol

Aucun signe de mutagénicité n'a été mis au jour par les épreuves suivantes : test d'Ames sur *Salmonella* et microsomes, recherche de mutation au locus HGPRT de cellules ovariennes du hamster chinois, recherche in vitro d'aberrations chromosomiques dans les lymphocytes du rat et test du micronoyau de souris.

Cancérogénèse

On a étudié le pouvoir cancérigène du misoprostol chez le rat et la souris et celui du diclofénac sodique chez le rat. Le diclofénac et le misoprostol se sont révélés dépourvus de pouvoir cancérigène. Aucune étude du pouvoir cancérigène de l'association diclofénac sodique-misoprostol n'a été réalisée.

Toxicité – Reproduction et développement

Études de reproduction

Diclofénac sodique

On a étudié les effets du diclofénac sur la fertilité (volet I) et les périodes périnatale et postnatale (volet III) chez le rat, et mené des études de tératologie (volet II) chez la souris, le rat et le lapin. L'emploi du diclofénac n'a pas eu d'effet sur la fécondité, mais celui de la plus forte dose de 4 mg/kg a entraîné des manifestations de toxicité chez les mères (ulcères intestinaux et péritonite). Durant le volet I, la croissance et la survie des ratons après la mise bas ont été comparables dans les groupes traité et témoin.

Aucun effet tératogène ne s'est manifesté pendant les essais menés dans le cadre du volet II, mais on a observé des manifestations de toxicité maternelle et d'embryotoxicité chez certains animaux. Il est établi que le diclofénac franchit la barrière placentaire chez la souris et la rate. Durant le volet III, des rates qui recevaient les doses de 2 et 4 mg/kg sont mortes. Chez toutes les mères mortes ou sacrifiées in extremis, on a observé une péritonite, présumée liée à des ulcères intestinaux. La mortalité et la résorption fœtale ont été plus fréquentes dans les 2 groupes traités. Les ratons dont les mères avaient reçu 4 mg/kg de diclofénac ont grandi moins vite après la première semaine de vie. La viabilité de la progéniture des rates qui avaient survécu n'a pas diminué.

Misoprostol

On a étudié les effets du misoprostol sur la fertilité (volet I) et les périodes périnatale et postnatale (volet III) chez le rat, et mené des études de tératologie (volet II) chez le rat et le lapin. L'emploi des plus fortes doses du médicament a occasionné les signes cliniques suivants : salivation, selles molles, léthargie et apparence négligée. Aucun signe clinique ne s'est manifesté après l'emploi du misoprostol à raison de 100 µg/kg.

Bien qu'aucun animal traité ne soit mort, l'administration d'au moins 1600 et 300 µg/kg, respectivement, a entraîné la baisse du poids corporel chez les rats et les lapins, tant mâles que femelles.

Dans le cadre de 2 études de fécondité menées chez le rat, le nombre d'ovules implantés a baissé chez les mères qui recevaient le misoprostol à des doses d'au moins 1600 µg/kg. Durant un essai, l'emploi de doses allant de 1000 à 10 000 µg/kg s'est traduit par une augmentation du nombre de résorptions fœtales, mais pendant les autres études, aucun cas de résorption n'a été rapporté.

L'augmentation du nombre de résorptions et la diminution du nombre d'ovules implantés a entraîné la baisse du nombre de fœtus ou de ratons vivants chez les mères qui recevaient 10 000 µg/kg de misoprostol, tandis que la baisse du nombre d'ovules implantés expliquait celle du nombre de fœtus chez les mères qui avaient reçu la dose de 1600 µg/kg. La survie et le développement des fœtus et des ratons n'ont pas été affectés. Les évaluations des sens, du comportement et de la capacité de reproduction menées chez les ratons de première génération n'ont révélé aucun effet indésirable.

Pendant 2 études de tératologie, on n'a observé aucune manifestation d'embryotoxicité, de fœtotoxicité ou de tératogénicité chez les rates qui avaient reçu la dose maximale de misoprostol de 10 000 µg/kg.

Pendant les 2 études de tératologie, on n'a observé aucune manifestation de fœtotoxicité ou de tératogénicité chez les lapines qui avaient reçu la dose maximale de misoprostol de 1000 µg/kg. Cependant, l'emploi d'une telle dose pendant une des études s'est traduit par l'augmentation du nombre de résorptions fœtales, signe d'une éventuelle embryotoxicité.

Durant l'étude portant sur les périodes périnatale et postnatale, l'administration de doses de 10 000 µg/kg aux mères s'est traduite par le ralentissement de la croissance des ratons, comme en témoignait la diminution du gain pondéral pendant la lactation. Cependant, la survie des ratons n'a pas été affectée.

Diclofénac sodique/misoprostol

Des lapines ont fait l'objet d'une étude de tératologie (volet II) comportant l'administration par voie orale de doses de misoprostol et de diclofénac sodique s'élevant respectivement à 4, 12 et 40 µg/kg et à 1, 3 et 10 mg/kg. L'emploi de la plus forte dose a entraîné une diminution de la prise alimentaire et du gain pondéral ainsi que des manifestations d'embryotoxicité et la mort d'un animal possiblement liée au traitement.

Aucune manifestation d'embryotoxicité ou de toxicité maternelle n'a été relevée chez les animaux qui avaient reçu les doses plus faibles. Enfin, aucun signe de fœtotoxicité ou de tératogénicité n'a été observé après l'emploi des doses mentionnées ci-dessus.

RÉFÉRENCES

NSAIDs

1. Armstrong CP, Blower AL. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and life threatening complications of peptic ulceration. *Gut* 1987;28:527-532.
2. Champion MC. NSAID-associated mucosal damage and ulceration - Incidence, etiology, prophylaxis and treatment. *Can J Gastroenterol* July 1993;7(5):427-439.
3. Larkai EN, Smith JL, Lidsky MD, Graham DY. Gastroduodenal mucosa and dyspeptic symptoms in arthritic patients during chronic nonsteroidal anti-inflammatory drug use. *Am J Gastroenterol* 1987;82:1153-1158.
4. Somerville K, Faulkner G, Langman M. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and bleeding peptic ulcer. *Lancet* 1986;1:462-464.

DICLOFENAC

1. Brogden RN, Heel RC, Pakes GE, Speight TM, Avery GS. Diclofenac Sodium: A review of its pharmacological properties and therapeutic use in rheumatic diseases and pain of varying origin. *Drugs* 1980;20:24-48.
2. Todd PA, Sorkin EM. Diclofenac sodium: A reappraisal of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy. *Drugs* 1988;35:244-285.
3. Willis, JV, Kendall, MJ, Flinn, RM, Thornhill, DP, Welling PG. The pharmacokinetics of diclofenac sodium following intravenous and oral administration. *Eur J Clin Pharmacol* 1979;16:405-410.

MISOPROSTOL

1. Dajani EZ, Nissen CH. Gastrointestinal cytoprotective effects of misoprostol: clinical efficacy overview. *Dig Dis Sci* 1985;30:194S-200S.
2. Graham DY, Agrawal NM, Roth SH. Prevention of NSAID-induced gastric ulcer with misoprostol: multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 1988;3:1277-1280.
3. Karim A. Antiulcer prostaglandin misoprostol: single and multiple dose pharmacokinetic profile. *Prostaglandins* 1987;33(Suppl):40-50.
4. Steiner JA. Misoprostol clinical pharmacology: establishment of activity in man. *Dig Dis Sci* 1985;30:136S-141S.
5. Roth S, Agrawal N, Mahowald M, Montoya H, Robbins D, Miller S, Nutting E, Woods E, Crager M, Nissen C, Swabb E. Misoprostol heals gastroduodenal injury in patients with rheumatoid arthritis receiving aspirin. *Arch Int Med* 1989;149:775-779.
6. Silverstein FE, Graham DY, Senior JR, Davies HW, Struthers BJ, Bittman RM, Geis GS. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Annals of Internal Medicine*, August 15, 1995;123(4):241-249.

DICLOFENAC SODIUM/MISOPROSTOL

1. Geis GS, Stead H, Wallemark C, Nicholson PA. Prevalence of mucosal lesions in the stomach and duodenum due to chronic use of NSAID in patients with rheumatoid arthritis or osteoarthritis, an interim report on prevention by misoprostol of diclofenac

- associated lesions. *J Rheumatol* 1991;18:11-14.
2. Stead H, Geis GS. Treatment of NSAID-induced gastric and duodenal ulcers with misoprostol in patients with rheumatoid arthritis or osteoarthritis. *Brit J Rheum* 1992;31 (Suppl 2):177.
 3. Geis GS, Erhardt LJ, Stead H. Prevention of diclofenac-induced gastroduodenal mucosal ulcers by misoprostol: a one year study. *Brit J Rheum* 1992;31 (Suppl 2):180.

DICLOFENAC SODIUM PLUS MISOPROSTOL

1. Verdickt W, Moran C, Hantzschel H, Fraga AM, Stead H, Geis GS. A double-blind comparison of the gastroduodenal safety and efficacy of diclofenac and a fixed dose combination of diclofenac and misoprostol in the treatment of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheum* 1992;21:85-91.
2. Bolten W, De Melo Gomes JA, Stead H, Geis GS. The gastroduodenal safety and efficacy of the fixed combination of diclofenac and misoprostol in the treatment of osteoarthritis. *Brit J Rheum* 1992;31:753-758.
3. Hannequin JR. Efficacy of Arthrotec in the treatment of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1992;Suppl 96:7-14.
4. Doherty M. The efficacy of Arthrotec in the treatment of osteoarthritis. *Scand J Rheumatol* 1992; Suppl 96:15-21.
5. De Melo Gomes JA. The safety of Arthrotec in patients with rheumatoid arthritis or osteoarthritis: An assessment of the upper gastrointestinal tract by endoscopy. *Scand J Rheumatol* 1992; Suppl 96:23-31.
6. Geis GS. Overall safety of Arthrotec. *Scand J Rheumatol* 1992; Suppl 96:33-36.
7. De Melo Gomes JA, Roth SH, Zech J, Bruyn GAW, Woods EM, Geis GS. Double-blind comparison of efficacy and gastroduodenal safety of diclofenac/misoprostol, piroxicam, and naproxen in the treatment of osteoarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1993;52:881-885.
8. Karim A, Smith M. Biopharmaceutical profile of diclofenac-misoprostol combination tablet, Arthrotec. *Scand J Rheumatol* 1992;Suppl 96:37-48.
9. Kiff PS, Stead H, Morant SV, Shield MJ. Arthrotec, diclofenac and ibuprofen in general practice. *European J Rheumatol* 1994;14(Issue 3):31-38.
10. De Queriroz MV, Beaulieu A, Kruger MD, Woods E, Stead H, Geis GS. Double-blind comparison of the efficacy of diclofenac/misoprostol and diclofenac in the treatment of rheumatoid arthritis. *Eur J Rheumatol Inflamm* 1994;14(Issue 2):5-13.
11. Monographie de produit d'Arthrotec 50TM et Arthrotec 75TM fabriqués par Pfizer Canada Inc., Kirkland, Quebec. No de contrôle de la présentation : 178440; Date de révision : 6 janvier 2015.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

ACT DICLO-MISO

Diclofénac sodique et misoprostol

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la monographie de produit publiée par suite de l'homologation d'ACT DICLO-MISO pour la vente au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs.

Relisez-le chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance, car il pourrait contenir de nouveaux renseignements.

Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet d'ACT DICLO-MISO. Consultez régulièrement votre médecin et votre pharmacien si vous avez des questions au sujet de votre santé et de vos médicaments.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Votre médecin vous a prescrit ACT DICLO-MISO pour une des raisons suivantes :

- Soulager les signes et symptômes de la polyarthrite rhumatoïde, en traitement de courte ou de longue durée
- Soulager les signes et symptômes de l'arthrose, en traitement de courte ou de longue durée

Les effets du médicament :

ACT DICLO-MISO contient deux médicaments différents, soit le diclofénac, un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), et le misoprostol, un médicament qui contribue à protéger la muqueuse de l'estomac (car les AINS peuvent endommager l'estomac).

ACT DICLO-MISO (diclofénac et misoprostol), en sa qualité d'AINS, peut réduire la production par l'organisme des substances chimiques qui provoquent la douleur et l'enflure. Il contribue à soulager la douleur, l'enflure et la raideur articulaires en réduisant la production de certaines substances (prostaglandines) et en aidant à maîtriser l'inflammation. ACT DICLO-MISO, en tant qu'AINS, ne guérit PAS votre maladie ni ne l'empêche de s'aggraver, mais il favorise la suppression de l'inflammation et des effets néfastes de l'inflammation sur les tissus. ACT DICLO-MISO ne réduira la douleur et l'enflure que tant et aussi longtemps que vous le prendrez.

Comment les AINS endommagent-ils l'estomac?

Les prostaglandines naturelles jouent un rôle important dans la protection de l'estomac, car elles aident à conserver une épaisse couche de mucus sur la surface interne de l'estomac. Si la muqueuse de l'estomac n'est pas protégée par une épaisse couche de mucus, elle risque d'être brûlée par les acides naturels de l'estomac. Les AINS réduisent la quantité de prostaglandines

naturelles dans les articulations et l'estomac. Cet effet est favorable pour les articulations, car il permet de réduire la douleur, l'enflure et la raideur. Malheureusement, la présence de prostaglandines en moins grande quantité dans l'estomac peut se traduire par des douleurs cuisantes et par l'apparition de trous minuscules, appelés « ulcères », dans la muqueuse de l'estomac.

Fait assez étrange, certains patients qui prennent des AINS et finissent par avoir des ulcères n'ont jamais mal à l'estomac. Par contre, certains patients qui ont mal à l'estomac n'ont en fait aucun problème gastrique. C'est pourquoi les personnes qui prennent des AINS doivent faire preuve de la plus grande prudence.

Comment le misoprostol protège-t-il l'estomac? Le misoprostol est une forme synthétique d'une sorte de prostaglandine spéciale qui se trouve dans l'estomac. Le misoprostol remplace les prostaglandines perdues à cause des effets des AINS. Il protège l'épaisse couche de mucus et réduit la production d'acide dans l'estomac. Ces effets peuvent aider à protéger votre estomac des effets des AINS.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

REMARQUE À L'INTENTION DES FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER

Ne prenez pas ACT DICLO-MISO si vous êtes enceinte ou pensez l'être. Ne commencez un traitement par ACT DICLO-Miso qu'après avoir passé un test pour confirmer que vous n'êtes pas enceinte. Vous devez éviter de tomber enceinte durant le traitement par ACT DICLO-MISO et pendant au moins un mois (ou un cycle menstruel complet) après la fin du traitement. Cela signifie que vous devez utiliser une méthode contraceptive efficace et discuter de celle-ci avec votre médecin. Cessez de prendre ACT DICLO-MISO et avisez immédiatement votre médecin si vous tombez enceinte pendant un traitement par ACT DICLO-MISO.

Le misoprostol peut causer des contractions de l'utérus, un accouchement avant terme, des anomalies congénitales et un avortement ou par ailleurs causer du tort au fœtus. Le misoprostol aurait provoqué des cas de déchirure de l'utérus lorsqu'il a été administré après la huitième semaine de grossesse. La déchirure de l'utérus peut entraîner une grave hémorragie, une hystérectomie et/ou la mort de la mère ou du fœtus. Par conséquent, vous ne devez pas prendre ce médicament si vous êtes enceinte.

Les avortements causés par le misoprostol sont susceptibles d'être incomplets. Un avortement incomplet peut provoquer de graves complications médicales entraînant l'hospitalisation, une intervention chirurgicale, une éventuelle infertilité, et peut parfois causer la mort de la mère.

Vous ne devez pas prendre ACT DICLO-MISO si vous allaitez.

L'organisme transforme le misoprostol en sa forme active, l'acide de misoprostol, qui peut passer dans le lait maternel et provoquer une diarrhée importante chez le nourrisson.

NE PRENEZ PAS ACT DICLO-MISO si l'un des cas suivants s'applique à vous :

- pontage cardiaque (prévu ou récent)
- insuffisance cardiaque grave non maîtrisée
- hémorragie au cerveau ou tout autre trouble de type hémorragique
- grossesse en cours ou possibilité de grossesse
- allaitement (en cours ou prévu)
- allergie au diclofénac sodique, au misoprostol, à l'AAS (acide acétylsalicylique ou « aspirine ») ou à un autre AINS (anti-inflammatoire non stéroïdien)
- ulcère actif
- présence de saignements de l'estomac ou de l'intestin
- maladie inflammatoire des intestins (maladie de Crohn ou colite ulcéreuse)
- maladie du foie (évolutive ou grave)
- maladie du rein (grave ou en aggravation)
- taux élevé de potassium dans le sang
- allergie à l'un des ingrédients d'ACT DICLO-MISO qui figure dans la section sur les ingrédients non médicinaux ci-après

Les patients qui prenaient un médicament de la même classe qu'ACT DICLO-MISO à la suite d'une chirurgie du cœur (comme un pontage aortocoronarien) étaient plus exposés à une crise cardiaque, à un accident vasculaire cérébral (AVC), à la formation de caillots dans les jambes ou les poumons, aux infections ou à d'autres complications que ceux qui N'EN PRENAIENT PAS.

ACT DICLO-MISO ne doit PAS être pris par des personnes de moins de 18 ans, car la sûreté et l'efficacité de ce produit n'ont PAS été établies dans ce groupe d'âge.

ACT DICLO-MISO NE doit PAS être pris avec d'autres AINS.

Les ingrédients médicinaux :

Diclofénac sodique et misoprostol.

Les ingrédients non médicinaux sont :

Les comprimés ACT DICLO-MISO 50 mg/200 µg contiennent les ingrédients non médicinaux suivants : silice sublimée, amidon de maïs, crospovidone, huile de ricin hydrogénée, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, povidone K-30, hydroxyde de sodium, talc, citrate d'éthyle. De plus, la pellicule des comprimés contient les ingrédients suivants : copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle, dodécyl sulfate de sodium, polysorbate 80.

Les comprimés ACT DICLO-MISO 75 mg/200 µg contiennent les ingrédients non médicinaux suivants : silice sublimée, amidon de maïs, crospovidone, huile de ricin hydrogénée, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, povidone K-30, hydroxyde de sodium, talc, citrate d'éthyle. De

plus, la pellicule des comprimés contient les ingrédients suivants : copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle, dodécyl sulfate de sodium, polysorbate 80.

Les formes posologiques sont :

Les comprimés ACT DICLO-MISO sont entérosolubles, sont offerts en deux teneurs, soit 50 mg/200 µg et 75 mg/200 µg, et se présentent comme suit :

Les comprimés ACT DICLO-MISO 50 mg/200 µg sont blancs à blanc cassé, ronds et biconvexes; ils portent l'inscription « 0397 » d'un côté et ne portent aucune inscription de l'autre côté. Chaque comprimé est constitué d'un noyau entérosoluble contenant 50 mg de diclofénac sodique et enrobé d'une couche extérieure contenant 200 µg de misoprostol.

Les comprimés ACT DICLO-MISO 75 mg/200 µg sont blancs à blanc cassé, ronds et biconvexes; ils portent l'inscription « 0398 » d'un côté et ne portent aucune inscription de l'autre côté. Chaque comprimé est constitué d'un noyau entérosoluble contenant 75 mg de diclofénac sodique et enrobé d'une couche extérieure contenant 200 µg de misoprostol.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consultez votre médecin pour discuter des autres possibilités de traitement qu'ACT DICLO-MISO, si l'un des cas suivants s'applique, ou s'est déjà appliqué, à vous :

- crise cardiaque ou angine
- AVC ou mini-AVC
- perte de la vision
- insuffisance cardiaque
- grossesse en cours
- hypertension (haute pression)
- diabète
- taux élevé de gras dans votre sang
- tabagisme

Il est important de prendre la plus faible dose d'ACT DICLO-MISO qui soulage votre douleur et/ou votre enflure pour la durée de traitement la plus courte possible afin de réduire au minimum le risque d'effets secondaires sur le cœur et les vaisseaux sanguins.

Comme les autres AINS, ACT DICLO-MISO peut causer des problèmes gastriques (d'estomac) ou intestinaux (p. ex., ulcération, perforation, obstruction et saignement).

L'emploi d'ACT Diclo-Miso peut entraîner une élévation de la tension artérielle et/ou une aggravation de l'insuffisance cardiaque congestive.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT de prendre ACT DICLO-MISO si l'une des affections ou situations suivantes s'applique à vous :

- maladie du cœur ou des vaisseaux sanguins (qu'on appelle aussi maladie cardiovasculaire), y compris une hypertension non maîtrisée, une insuffisance cardiaque congestive, une cardiopathie ischémique établie ou une artériopathie périphérique; dans pareil cas, le traitement par ACT DICLO-MISO n'est pas recommandé
- facteurs de risque de maladie cardiovasculaire (voir ci-dessus), tels que : hypertension, taux anormalement élevés de gras (cholestérol, triglycérides) dans le sang, diabète ou tabagisme
- diabète ou régime faible en sucre
- athérosclérose
- mauvaise circulation sanguine dans les membres
- tabagisme actuel ou passé
- maladie du rein ou troubles urinaires
- antécédents d'ulcère ou d'hémorragie à l'estomac ou aux intestins
- antécédents d'hémorragie au cerveau
- troubles hémorragiques
- antécédents familiaux d'allergie aux AINS, comme l'AAS (acide acétylsalicylique ou « aspirine »), le célécoxib, le diclofénac, le diflunisal, l'étodolac, le fénoprofène, le flurbiprofène, l'ibuprofène, l'indométacine, le kétoprofène, le kétorolac, l'acide méfénamique, le méloxicam, la nabumétone, le naproxène, l'oxaprozine, le piroxicam, le rofécoxib, le sulindac, le ténoxycam, l'acide tiaprofénique, la tolmétine ou le valdécoxib (cette liste n'est PAS complète)
- antécédents familiaux d'asthme, de polypes nasaux, d'une inflammation prolongée des sinus (sinusite chronique) ou d'urticaire
- diète spéciale, par exemple à faible teneur en sel
- consommation d'alcool

ACT DICLO-MISO peut accroître la sensibilité à la lumière du soleil. ACT DICLO-MISO pouvant provoquer une baisse de la fertilité, il n'est pas recommandé chez les femmes qui ont de la difficulté à concevoir.

DURANT le traitement par ACT DICLO-MISO :

- Si vous devez consulter un autre médecin, un dentiste, un pharmacien ou un autre professionnel de la santé, dites-lui que vous prenez ACT DICLO-MISO, surtout si vous prévoyez subir une chirurgie cardiaque.
- Ne buvez PAS de boissons alcoolisées, car vous risquez davantage d'avoir des troubles d'estomac.
- Chez certaines personnes, les AINS peuvent causer de la somnolence ou de la fatigue. Soyez vigilant lorsque vous devez conduire ou participer à des activités qui demandent beaucoup d'attention si vous éprouvez de la somnolence, des étourdissements ou des vertiges après avoir pris votre médicament.
- Des visites médicales régulières sont essentielles.
- Ne donnez pas ACT DICLO-MISO à d'autres personnes.
- ACT DICLO-MISO vous a été prescrit parce qu'il convenait précisément à votre cas; le traitement n'est pas nécessairement approprié pour une autre personne et pourrait même s'avérer dangereux pour cette dernière si elle était enceinte.

- Comme ACT DICLO-MISO peut provoquer une baisse de la fertilité, il n'est pas recommandé chez les femmes qui tentent de devenir enceintes. Il faut envisager d'interrompre le traitement par ACT DICLO-MISO chez les femmes ayant de la difficulté à devenir enceintes.
- Si vous êtes atteint d'une maladie cardiovasculaire ou que vous présentez des risques de maladie cardiovasculaire, votre médecin réévaluera régulièrement la nécessité de poursuivre le traitement par ACT DICLO-MISO.

Consultez immédiatement votre médecin si, à quelque moment que ce soit, vous présentez des signes ou des symptômes de problèmes touchant le cœur ou les vaisseaux sanguins, tels qu'une douleur dans la poitrine, de l'essoufflement ou des troubles de la parole.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Consultez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez aussi un médicament (sur ordonnance ou en vente libre) appartenant à l'une des catégories suivantes (cette liste n'est PAS complète) :

- AAS (acide acétylsalicylique ou « aspirine ») ou autre AINS (p. ex., célécoxib, diclofénac, ibuprofène, indométacine, kétorolac, méloxicam, naproxène)
- antiacides
- antidépresseurs
 - inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (p. ex., citalopram, fluoxétine, paroxétine, sertraline)
- antihypertenseurs
 - diurétiques (p. ex., furosémide, hydrochlorothiazide)
 - inhibiteurs de l'ECA (enzyme de conversion de l'angiotensine) (p. ex., énalapril, lisinopril, perindopril, ramipril)
 - antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (p. ex., candésartan, irbésartan, losartan, valsartan)
 - bêtabloquants
- médicaments pour éclaircir le sang (p. ex., warfarine, AAS,
- clopidogrel)
- corticoïdes (y compris les glucocorticoïdes) (p. ex., prednisone)
- cyclosporine
- digoxine
- lithium
- méthotrexate
- contraceptifs oraux
- hypoglycémiant oraux (médicaments contre le diabète)
- phénytoïne (utilisée pour traiter les crises convulsives)
- tacrolimus
- sulfapyrazone (médicament contre la goutte)
- voriconazole (médicament contre les infections fongiques)

Ne prenez pas d'AAS (acide acétylsalicylique ou « aspirine »), de produits renfermant de l'AAS, d'ibuprofène ni d'autres médicaments pour soulager les symptômes d'arthrite tant que vous prenez ACT DICLO-MISO, sauf sur l'avis de votre médecin.

Même si vous prenez ACT DICLO-MISO, votre médecin peut vous prescrire de faibles doses d'AAS (acide acétylsalicylique ou « aspirine ») pour éclaircir votre sang, dans le but de réduire votre risque de crise cardiaque ou d'accident vasculaire cérébral (AVC). Ne prenez que la quantité prescrite par votre médecin.

Vous risquez davantage d'avoir des maux d'estomac et des lésions à l'estomac si vous prenez à la fois ACT DICLO-MISO et de l'AAS que si vous preniez ACT DICLO-MISO seulement.

La prise d'ACT DICLO-MISO avec un médicament qui éclaircit le sang augmente le risque d'hémorragie, dans l'estomac ou ailleurs.

La prise d'ACT DICLO-MISO avec un antihypertenseur peut accroître le risque d'insuffisance rénale, surtout chez les personnes âgées ou déshydratées.

Ne prenez pas d'antiacides renfermant du magnésium (car ils peuvent causer de la diarrhée) tant que vous prenez ACT DICLO-MISO. Pour choisir l'antiacide qui vous convient, demandez l'aide de votre pharmacien.

Vous risquez davantage d'avoir des problèmes d'estomac si vous prenez de l'alcool. Vous devez donc éviter les boissons alcoolisées pendant toute la durée du traitement.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Posologie habituelle chez les patients de 18 ans ou plus :

Problème médical	Posologie quotidienne recommandée	Dose maximale (par jour)*
Polyarthrite rhumatoïde	50 mg 2 fois par jour	100 mg
Arthrose	50 mg 2 fois par jour	100 mg

Les comprimés ACT DICLO-MISO doivent être avalés entiers.

Pour réduire le risque de dérangements d'estomac, prenez ACT DICLO-MISO immédiatement après un repas ou avec une collation ou du lait. Ensuite, restez debout ou assis, le dos droit (ne vous allongez pas) pendant 15 à 30 minutes après avoir pris votre médicament. Cela contribue à prévenir l'irritation qui pourrait à la longue vous donner du mal à avaler.

Lorsque vous prenez ACT DICLO-MISO, suivez les directives de votre médecin. **NE PRENEZ PAS de doses plus fortes NI plus**

fréquentes que celles qu'il vous a prescrites, et NE POURSUIVEZ PAS le traitement au-delà de la période recommandée. Idéalement, prenez la dose la plus faible pendant la durée la plus courte possible. Le fait de prendre ACT DICLO-MISO en quantité excessive peut augmenter le risque d'effets indésirables et parfois dangereux, surtout chez les personnes âgées, les personnes atteintes de plusieurs maladies et celles qui prennent d'autres médicaments.

Si vous devez prendre ACT DICLO-MISO pendant plus de 7 jours, consultez votre médecin à intervalles réguliers, afin qu'il puisse vérifier votre état de santé et s'assurer que ce médicament ne vous cause pas d'effets indésirables. Assurez-vous de prendre ACT DICLO-MISO régulièrement selon les directives de votre médecin. Dans certains cas d'arthrite, il peut s'écouler jusqu'à 2 semaines avant que les effets du traitement se fassent pleinement sentir. Durant le traitement, il se peut que votre médecin modifie la dose que vous prenez en fonction de votre réponse au traitement.

Ce médicament a été prescrit pour l'affection dont vous souffrez. N'en donnez PAS à une autre personne, car cela pourrait lui faire du tort, même si ses symptômes sont semblables aux vôtres.

L'emploi d'ACT DICLO-MISO n'est PAS recommandé chez les patients de moins de 18 ans, car la sûreté et l'efficacité de ce produit n'ont pas été établies chez ce type de patients.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre une dose d'ACT DICLO-MISO, prenez la dose suivante au moment où vous devriez la prendre normalement. Il est important de prendre ACT DICLO-MISO comme votre médecin vous l'a prescrit. Essayez de vous rappeler de prendre ACT DICLO-MISO au moment prévu. Associez la prise de votre médicament à une activité quotidienne régulière, pour vous aider à ne pas oublier de dose.

Ne doublez pas la dose suivante pour compenser la dose oubliée.

Surdose :

Le surdosage peut entre autres provoquer les symptômes suivants : douleurs à l'estomac, confusion, somnolence, diminution du tonus musculaire, tremblements des mains impossibles à maîtriser, crises épileptiques, essoufflement, diarrhée, fièvre, accélération ou accentuation des pulsations cardiaques, ralentissement du rythme cardiaque, étourdissements et perte de conscience.

Si vous croyez que vous ou une autre personne avez pris une trop grande quantité d'ACT DICLO-MISO, une consultation médicale d'urgence s'impose, et ce, même si vous n'observez aucun signe de malaise ou d'intoxication.

En cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

ACT DICLO-MISO peut causer certaines réactions indésirables, surtout durant le traitement de longue durée ou à fortes doses. Ces réactions peuvent nécessiter l'attention d'un médecin lorsqu'elles se manifestent. Faites part à votre médecin de tous les symptômes et effets indésirables que vous observez en cours de traitement.

ACT DICLO-MISO, peut causer de la somnolence ou de la fatigue. Soyez vigilant lorsque vous devez conduire ou participer à des activités qui demandent beaucoup d'attention. Si vous éprouvez de la somnolence, des étourdissements ou une sensation de vertige après avoir pris ACT DICLO-MISO, ne conduisez PAS et ne faites PAS fonctionner de machinerie.

ACT DICLO-MISO pourrait vous rendre plus sensible au soleil; toute exposition à la lumière du soleil ou d'une lampe solaire peut causer un coup de soleil, des ampoules sur la peau, une éruption cutanée, de la rougeur, des démangeaisons, une altération de la coloration de la peau ou des troubles de la vision. Si vous éprouvez ce genre de réaction, consultez votre médecin.

Consultez IMMÉDIATEMENT votre médecin si vous avez des frissons, de la fièvre, des douleurs musculaires ou d'autres symptômes évoquant une grippe, surtout s'ils s'accompagnent, ou sont suivis peu après, d'une éruption cutanée. Il pourrait s'agir des signes avant-coureurs d'une GRAVE RÉACTION ALLERGIQUE au médicament.

Si vos symptômes d'arthrite ne sont pas soulagés ou qu'un autre problème survient, consultez votre médecin.

Il semble que les personnes âgées et celles qui sont frêles ou affaiblies soient plus sensibles aux effets indésirables des médicaments ou qu'elles en éprouvent plus souvent.

Les malaises d'estomac sont un des problèmes fréquemment associés à la prise d'AINS. Si vous avez des malaises d'estomac (indigestion, nausées, vomissements, maux d'estomac ou diarrhée) persistants, consultez votre médecin.

Parce que le misoprostol fait augmenter la production de mucus, certains patients ont la diarrhée. Si c'est votre cas, continuez de prendre ACT DICLO-MISO, car cela signifie simplement que le médicament fait effet. Habituellement, la diarrhée dure tout au plus 2 ou 3 jours. Si la diarrhée persiste plus d'une semaine, consultez votre médecin.

Tandis que votre organisme s'habitue au misoprostol, vous aurez peut-être des crampes douloureuses à l'estomac. Comme la diarrhée, ce symptôme disparaît habituellement au bout de quelques jours. Sinon, consultez votre médecin.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme	CESSEZ de prendre ACT DICLO-MISO et consultez un médecin SUR-LE-CHAMP	CESSEZ de prendre ACT DICLO-MISO et consultez votre médecin ou votre pharmacien
Selles sanguinolentes ou noirâtres, vomissement de sang	√	
Essoufflement, respiration sifflante, difficulté à respirer ou sensation de serrement dans la poitrine	√	
Éruption cutanée, urticaire ou enflure, démangeaisons	√	
Vue brouillée ou autres troubles de la vue	√	
Modification de la quantité d'urine produite ou de la couleur de l'urine (rouge ou brune)	√	
Nausée, fatigue, léthargie, diarrhée, prurit, coloration jaunâtre de la peau ou des yeux, avec ou sans démangeaisons, sensibilité dans la partie supérieure droite de l'abdomen et symptômes ressemblant à ceux de la grippe		√
Douleur ou difficulté ressentie au moment d'uriner		√
Enflure des pieds ou des mollets; prise de poids		√
Vomissements ou indigestion persistante, nausées, maux d'estomac ou diarrhée		√
Malaise, fatigue, perte d'appétit		√
Maux de tête, raideur du cou		√
Étourdissements, vertige		√
Troubles de l'audition		√
Agranulocytose : fièvre, frissons, mal de gorge ou ulcères buccaux, symptômes rappelant ceux de la grippe, faiblesse		√

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme	CESSEZ de prendre ACT DICLO-MISO et consultez un médecin SUR-LE-CHAMP	CESSEZ de prendre ACT DICLO-MISO et consultez votre médecin ou votre pharmacien
Anémie hémolytique : fatigue, essoufflement, coloration jaunâtre de la peau ou des yeux, urine foncée, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit		√

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conserver à température ambiante (de 15 à 30 °C). Conserver à l'abri de la chaleur et de l'humidité.

Ne PAS conserver de médicament périmé ou dont vous n'avez plus besoin. Tout médicament périmé ou non utilisé doit être retourné à votre pharmacien.

Garder hors de la portée des enfants.

SIGNALEMENT DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345;
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
 - par la poste au: Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701D
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Actavis Pharma Inc., au : 1-866-254-6111

Ce dépliant a été rédigé par :
Actavis Pharma Company
6733 Mississauga Road, Suite 400
Mississauga, ON
Canada, L5N 6J5

Date de révision : 5 mai 2015